

Анти-PD-1 – индуцированный сахарный диабет 1 типа у больного с рецидивирующим плоскоклеточным раком ротоглотки

А. А. Лянова¹, Л. Ю. Владимирова¹, Н. А. Абрамова¹, М. А. Теплякова¹, И. Л. Попова¹,
Н. М. Тихановская¹, А. Э. Сторожакова¹, Л. А. Рядинская¹, И. А. Удаленкова¹,
Е. А. Калабанова¹, Д. Трифанов²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

²Больница Christiana Care, г. Ньюарк, штат Делавэр, США

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы иммунных контрольных точек, нацеленные на запрограммированный лиганд гибели клеток PD-L1, стали крупным прорывом в лечении многих онкологических заболеваний. Ниволумаб – это антитело, избирательно блокирующее рецептор PD-1 на поверхности цитотоксических Т-клеток для предотвращения подавления регуляции иммунного ответа. Известно, что ингибиторы иммунных контрольных точек могут вызывать так называемые иммуноопосредованные нежелательные явления, в том числе со стороны эндокринной системы. Сахарный диабет 1 типа является одним из тяжелых редких и потенциально опасных для жизни иммуноопосредованных нежелательных явлений, встречающихся менее чем у 1 % пациентов, получающих лечение ингибиторами иммунных контрольных точек. Хотя общая частота сахарного диабета 1 типа, связанного с ингибитором PD-1, относительно низка, тем не менее он имеет молниеносное течение и может представлять потенциальную угрозу для жизни пациентов, если не будут проведены своевременная диагностика и лечение. Поскольку ингибиторы PD-1 широко используются для лечения многих злокачественных заболеваний, осложнения в виде диабета 1 типа должны привлекать внимание врачей. Кроме того, нельзя не учитывать тот факт, что в ходе лечения врачи должны помогать пациентам лучше распознавать симптомы гипергликемии или диабетического кетоацидоза, что требует тщательного наблюдения за ними во время лечения, регулярного мониторинга уровня глюкозы в плазме крови, оперативного выявления и правильной диагностики и лечения диабета.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа, ниволумаб, анти-PD-1, кетоацидоз, ингибиторы иммунных контрольных точек, иммуноопосредованные нежелательные явления.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anti-PD-1-induced type 1 diabetes mellitus in patient with recurrent oropharyngeal squamous cell cancer

A. A. Lianova¹, L. Yu. Vladimirova¹, N. A. Abramova¹, M. A. Teplyakova¹, I. L. Popova¹,
N. M. Tikhonovskaya¹, A. E. Storozhakova¹, L. A. Ryadinskaya¹, I. A. Udalenkova¹,
E. A. Kalabanova¹, D. Trifanov²

¹National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

²Christiana Care Hospital, Newark, DE, USA

SUMMARY

Immune checkpoint inhibitors targeting a programmed cell death ligand (PD-L1) have been a major breakthrough in the treatment of many cancers. Nivolumab is an antibody that selectively blocks the PD-1 receptor on the surface of cytotoxic T-cells to prevent downregulation of the immune response. Immune checkpoint inhibitors can cause immune-related adverse events, including endocrine ones. Type 1 diabetes mellitus is one of the severe rare and potentially lethal immune-related adverse events diagnosed in less than 1 % of patients receiving immune checkpoint inhibitors. The total incidence of type 1 diabetes mellitus associated with the PD-1 inhibitor is relatively low; however, it develops rapidly and is potentially life-threatening without timely diagnosis and treatment. Since PD-1 inhibitors are widely used in cancer treatment, complications such as type 1 diabetes mellitus should attract medical attention. During treatment, specialists should help patients better recognize the symptoms of hyperglycemia or diabetic ketoacidosis, which requires careful observation, regular monitoring of blood glucose levels, rapid detection and correct diagnosis and treatment of diabetes mellitus.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus, nivolumab, anti-PD-1, ketoacidosis, immune checkpoint inhibitors, immune-related adverse events.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Баланс между стимуляцией иммунной системы и ее ингибированием имеет важное значение для гомеостаза организма. При злокачественных опухолях этот баланс изменяется, позволяя опухолевым клеткам избежать иммуноопосредованной клеточной гибели [1].

Концепция о том, что иммунная система может распознавать и контролировать рост опухолевой клетки, по-

явилась в 1893 году, когда Уильям Коли использовал живые бактерии в качестве иммунного стимулятора для лечения онкологических заболеваний, но энтузиазм по поводу иммунотерапии в онкологии стал постепенно снижаться из-за ее ограниченной клинической эффективности [2, 3].

Недавно были разработаны моноклональные антитела, направленные против иммунных контрольных точек, а именно цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4

(CTLA-4), запрограммированный белок клеточной гибели 1 (PD-1) и запрограммированный белок смерти клеток-лиганд 1 (PD-L1).

Они явились настоящим прорывом в лечении онкологических заболеваний и стали широко применяться в системной терапии для лечения рака. Их использование оказалось настолько эффективным, что некоторые схемы получили одобрение в качестве терапии первой линии. Ингибиторы иммунных контрольных (ИКТ) являются моноклональными антителами, предназначенными для блокировки иммунных контрольных точек, что приводит к подавлению функции цитотоксических Т-клеток, а это, в свою очередь, приводит к усилению противоопухолевого иммунного ответа. Блокировка этих регуляторных молекул также вызывает нарушения саморегуляции, приводящие к большому спектру неблагоприятных явлений, связанных с нарушениями в иммунной системе (ИРАЕ) [4].

Некоторые опухоли экспрессируют PD-L1 и тем самым избегают иммунного ответа. На основе этого механизма были разработаны ингибиторы контрольных точек против PD-1 и анти-PD-1 [5]. Рецептор клеточной поверхности PD-1 (или CD279) является определяющим в подавлении иммунной системы и воспалительной активности Т-клеток. Однако, когда путь PD-1 заблокирован, выживают не только Т-лимфоциты, направленные на злокачественные опухоли, но и аутореактивные Т-лимфоциты, такие как те, которые нацелены на островковые клетки поджелудочной железы, вызывая сахарный диабет 1 типа [6].

Сообщалось о различных неблагоприятных событиях, связанных с иммунитетом на фоне терапии ниволумабом, так как механизм действия препарата отличается от механизма действия обычных противоопухолевых препаратов [7, 8].

Известно, что ингибиторы иммунных контрольных точек могут приводить к различным иммуноопосредованным нежелательным явлениям (иоНЯ).

Существует широкий спектр иоНЯ, охватывающий все органы (табл. 1) [7]. Иммуноопосредованное поражение может коснуться любого органа и системы, включая желудочно-кишечный тракт, дыхательную систему, кожные покровы, нервную систему, эндокринные органы, почки, сердечно-сосудистую систему и т. д. [9]. Чтобы оценить их тяжесть, мы используем общепринятые критерии общей терминологии для нежелательных явлений (СТСАЕ) Национального института рака, в которых токсичность подразделяется на пять степеней: бессимптомная, легкая (I степень); умеренная (II степень); тяжелая (III степень); угроза жизни (IV степень) и смерть (V степень) [10, 11].

Было разработано несколько агентов иммунотерапии рака, нацеленных на PD-1 [12].

Например, ниволумаб – это антитело, направленное против PD-1, которое блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандом PD-L (PD-L1 и PD-L2). Он восстанавливает активацию и пролиферацию Т-клеток и, следовательно, вызывает противоопухолевый иммунный ответ. Это вызывает снижение периферической иммунной чувствительности, которая начинает активацию аутоиммунного клона Т-лимфоцитов [13, 14]. В медицинской литературе

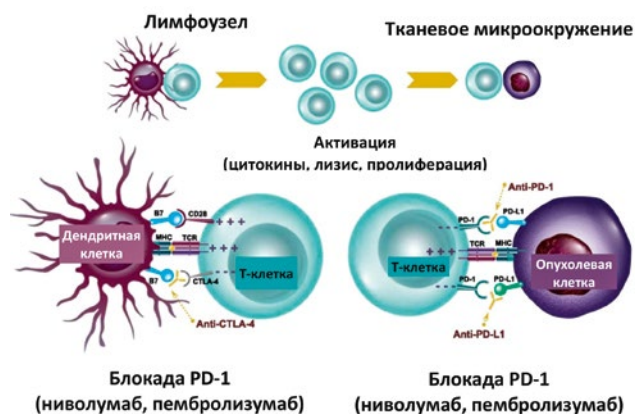


Рисунок 1. Иммунологические действия ИКТ. Вверху: блокада отрицательных затратных сигналов (контрольных точек) приводит к активации Т-клеток и наделяет их способностью убивать опухолевые клетки. Внизу: наиболее широко используемые стратегии блокируют CTLA-4, который экспрессируется на активированных Т-клетках и связывается с B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86) [4].

описано множество случаев аутоиммунных заболеваний, связанных с иммунотерапией, которые требовали прерывания лечения и (или) введения глюкокортикоидов или других иммунодепрессантов [15]. С иммунотерапией связаны различные типы аутоиммунных заболеваний – от органоспецифических до системных [16, 17]. Каждый орган (мышцы, кожа, кишечник, легкие, сердце, эндокринные ткани, печень, почки, центральная нервная система и глаза) может быть поврежден ИКТ, поскольку они активируют иммунные клетки против аутоантигенов [18], даже если точные механизмы большинства иоНЯ пока не выявлены. Клинические испытания сообщают о наличии нежелательных явлений III–V степени, связанных с антителами к PD-1/PD-L1, примерно у 7–19% пациентов, получавших лечение ИКТ. Применение иммунотерапии прекращают из-за нежелательных явлений с частотой около 3–8% для антител к PD-1/PD-L1 – до 15% для ипилимумаба и 36% для комбинации ниволумаба и ипилимумаба [19]. Эндокринная токсичность, связанная с иммунитетом, включает гипопаратиреоз, дисфункцию щитовидной железы, сахарный диабет 1 типа и надпочечниковую недостаточность, при этом исследования показывают восстановление гипопаратиреозно-щитовидной и гипопаратиреозно-гонадной оси у 50–60% пациентов.

Сахарный диабет 1 типа (СД1) относят к редким иммуноопосредованным нежелательным явлениям, на долю которого приходится не более 1% всех иоНЯ. В частности, частота возникновения эндокринной дисфункции на фоне иммунотерапии составляет приблизительно 12%, при этом развитие инсулинозависимого сахарного диабета является довольно редким осложнением и составляет менее 1%.

Генетические факторы риска включают лиц с генотипами риска HLA DR 3/4-DQ8 или DR 4/DR 4 и отягощенным семейным анамнезом [20, 21]. Негенетические факторы риска включают в себя иммунизацию, диету, социально-экономический статус, ожирение, дефицит витамина D, перинатальные факторы и наличие в анамнезе вирусных инфекций, в частности энтеровирусных инфекций. Рутинные исследования указывают на то, что причиной сахарного диабета 1 типа является неадекватная выработка иммунной системой антител против собственных

Таблица 1
Токсичность, связанная с ингибиторами иммунных контрольных точек по органам и системам [7]

Легочные	Пневмонит Саркоидоз Плевральный выпот Реактивные заболевания дыхательных путей
Скелетно-мышечные	Артралгии Миозит Миалгии Васкулит Артрит
Со стороны костного мозга	Тромбоцитопения Гемолитическая анемия Нейтропения Апластическая анемия Мегалобластная анемия Гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз
Гастроинтестинальные	Диарея Колит Гастрит Энтерит Гепатит Панкреатит
Со стороны почек	Нефрит
Сердечно-сосудистые	Миокардит Перикардит Сердечная недостаточность Инфаркт миокарда
Со стороны нервной системы	Энцефалит Асептический менингит Нейропатия Психические нарушения Миастения Гравис
Эндокринные нарушения	Гипофизит Гипотиреоз Гипертиреоз Гипо-, гипергликемия Сахарный диабет 1 типа Гиперпаратиреоз Сахарный диабет 2 типа Гиперпаратиреоз Диабетический кетоацидоз
Дерматологические	Экзантемы Синдром Лайелла Синдром Стивенса – Джонсона Мукозиты Витилиго

β-клеток поджелудочной железы – основного источника выработки инсулина. Тем не менее последние исследования показали, что нарушение в последовательности генов β-клеток, которое преимущественно наблюдается после лечения иммунотерапией, может быть основной причиной неадекватной активации иммунной системы [22].

Аутоиммунное разрушение β-клеток поджелудочной железы приводит к повышению уровня глюкозы в крови из-за истощения запасов инсулина – основного белкового регулятора уровня глюкозы в крови [23].

Пациент может не иметь симптомов до тех пор, пока проявления не будут случайно обнаружены во время рутинного скрининга. В ряде случаев могут отмечаться клинические проявления в виде полиурии, полидипсии, потери веса, утомляемости, одышки, рвоты, болей в животе, полифагии, сонливости и даже комы. Диабетический кетоацидоз представляет собой опасное для жизни неотложное состояние, которое чаще всего является первым проявлением сахарного диабета 1 типа.

Согласно данным литературы, при изучении историй болезни пациентов клиники Майо в Соединенных Штатах Америки, получавших терапию ингибитором CTLA-4 (ипи-

лимумаб) и ингибиторами PD-1 (пембролизумаб и ниволумаб) с января 2012 по декабрь 2017 года по поводу различных онкологических заболеваний, в общей сложности 1444 пациентам провели иммунотерапию одним из вышеперечисленных препаратов. Из общего количества пациентов 281 человек получил лечение ипилимумабом, 774 – пембролизумабом и 389 были пролечены ниволумабом. Были изучены истории болезни для выявления случаев, связанных с инсулинозависимым диабетом, вызванным ингибиторами контрольных точек, на основании следующих критериев: впервые выявленный инсулинозависимый сахарный диабет или гипергликемический криз; ухудшение предиабета или диабета 2 типа без какой-либо предшествующей причины, определяемое как увеличение значения гемоглобина A1c (HbA1c) на 10% за 6 месяцев; а также необходимость добавления второго антигипергликемического препарата или инсулина; начавшийся диабетический кетоацидоз или вновь выявленная кетонурия или кетонемия. Период в течение 6 месяцев позволяет выявить тенденцию к постоянному ухудшению. Было выбрано увеличение HbA1c на 10%, что представляет собой клинически значимое изменение. Пациенты с ранее существовавшим диабетом 1 типа и пациенты с диабетом 2 типа на инсулинотерапии до начала иммунотерапии были исключены из исследования. Были изучены базовые показатели в начале терапии ингибиторами контрольных точек, а также клинические и лабораторные показатели, связанные с диабетом на момент диагностики, а также в ходе проводимой терапии.

Из общей сложности 1444 пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших ИКТ, у 21 (1,4%) пациента был диагностирован сахарный диабет, вызванный ИКТ. Из 21 пациента у 12 (0,8%) имелся инсулинозависимый сахарный диабет, а у 9 (0,6%) человек отмечалось необъяснимое ухудшение ранее существовавшего сахарного диабета 2 типа. У 281 пациента, получавшего только ингибитор CTLA-4 ипилимумаб, не было зарегистрировано случаев диабета, вызванного ИКТ. 25 человек уже имели ранее существовавший сахарный диабет 2 типа. Из 1163 пациентов, получавших ингибитор PD-1, у 21 (1,8%) пациента (17 на пембролизумабе и 4 на ниволумабе) соответствовали критериям диабета, вызванного ингибиторами иммунных контрольных точек.

Из них у 12 (1,0%) был инсулинозависимый сахарный диабет 1 типа, а у 9 (0,8%) человек отмечалось ухудшение ранее существовавшего диабета 2 типа. В этой когорте у 96 ранее существовавших предиабетов или пациентов с диабетом 2 типа, из которых у 9 (9,3%) пациентов ухудшились показатели уровня глюкозы на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Из 774 пациентов, получавших пембролизумаб, у 17 (2,2%) диагностирован иммуноопосредованный сахарный диабет. Из них у 11 (1,4%) был инсулинозависимый диабет, а у 6 (0,8%) ухудшился ранее существовавший сахарный диабет 2 типа. В этой когорте у 4 пациентов наблюдался предиабет, а у 52 – сахарный диабет 2 типа до начала терапии ИКТ. Из 389 пациентов, получавших ниволумаб, у 4 человек (1,0%) диагностирован иммуноопосредованный сахарный диабет, из которых у 1 (0,2%) был недавно появившийся инсулинозависимый диабет, а у 3 (0,8%) ухудшился ранее существовавший

диабет 2 типа. В этой когорте у 2 пациентов наблюдался предиабет, а у 38 – диабет 2 типа до начала терапии ИКТ [24–26]. Таким образом, мы видим, что сахарный диабет является довольно редким осложнением на фоне применения иммуноонкологических препаратов [27].

Все иоНЯ описываются в соответствии с классификацией СТАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) от наиболее легкой степени до крайне тяжелой вплоть до летального исхода. Основные побочные эффекты анти-PD-1 – терапии связаны с иммунитетом и включают сыпь, зуд, витилиго, тиреоидит, диарею, гепатит и пневмонит. Случаи аутоиммунного диабета, вызванного иммунотерапией, редки и плохо описаны. Основными клиническими проявлениями сахарного диабета 1 типа являются гипергликемия, полиурия, полидипсия, заторможенность, спутанность сознания [28]. Согласно недавнему систематическому обзору, большинство (71 %; 65/91) случаев СД, связанного с ИКИ, возникало у онкологических больных, получавших монотерапию анти-PD-1, 15 % – у пациентов, получавших комбинированную терапию, и только 3 % случаев были связаны с монотерапией анти-CTLA-4. Начало СД, связанного с ИКТ, колеблется от нескольких недель до года после начальной дозы ИКТ, при этом у пациентов, получающих комбинированную терапию, наблюдается самое раннее начало [29, 30].

Клинический случай

Пациент Г., 60 лет, лечится в отделении противоопухолевой лекарственной терапии НМИЦ онкологии с 2019 года. Диагноз «рак ротоглотки T4N0M0, StIV», состояние после комбинированного лечения в 2017 году, прогрессирование в 2019-м – местный рецидив, множественное метастатическое поражение легких, состояние после шести курсов ПХТ первой линии с таргетной терапией (карбоплатин, паклитаксел, цетуксимаб), прогрессирование в легких, увеличение в размерах рецидивной опухоли ротоглотки, состояние после шести курсов ПХТ второй линии с таргетной терапией цетуксимабом, (цисплатин, 5-ФУ + цетуксимаб), прогрессирование заболевания в легких, состояние после третьей линии противоопухолевого лекарственного лечения: три введения иммунотерапии ниволумабом, клиническая группа 2.

Гистологически у больного имел место G2 плоскоклеточный рак, ВПЧ-негативный. Следует отметить, что пациент никогда не курил и не злоупотреблял алкоголем, вел здоровый образ жизни.

Лечение ниволумабом начато с конца 2021 года. Всего проведено три курса иммунотерапии ниволумабом в дозе 480 мг внутривенно с интервалом раз в 28 дней.

В феврале 2022 пациент был запланирован на госпитализацию для проведения очередного курса иммунотерапии, однако на догоспитальном этапе при осмотре врачом приемного отделения отмечено объективно состояние средней степени тяжести за счет выраженной слабости, недомогания, выраженной сухости кожных покровов, видимых слизистых; цвет лица бледный. При беседе с больным обращали на себя внимание нечеткость речи, спутанность сознания, чрезмерная тревожность. Также были жалобы на выраженную жажду, полиурию,

постоянное чувство голода. Пациент по срочным показаниям госпитализирован в городскую больницу скорой медицинской помощи. На момент поступления в больницу скорой медицинской помощи состояние больного средней степени тяжести. В общем анализе крови отмечалась незначительная тромбоцитопения ($145 \times 10^9/\text{л}$), в общем анализе мочи – кетонурия (7,3 ммоль/л). Положительная реакция на кетоны мочи и анализ газа в крови, показывающий тяжелый метаболический ацидоз с респираторной компенсацией, установили, что имеет место диабетический кетоацидоз (табл. 2).

В биохимическом анализе крови отмечено снижение уровня общего белка до 59,4 г/л, снижение уровня амилазы крови до 18 ед/л, гипергликемия – уровень глюкозы составлял 38 ммоль/л (табл. 2). Осмотрен дежурным реаниматологом, переведен в отделение интенсивной терапии для дальнейшего наблюдения и лечения. Выполнена ЭКГ, на которой отмечалось уменьшение частоты сердечных сокращений до 50, увеличение длительности интервала QT.

Также выполнено УЗИ органов брюшной полости, по данным которого патологии не выявлено. Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки. Заключение: в S2 верхней доли левого легкого метастаз 2 см с вовлечением междолевой плевры, в S6 нижней доли левого легкого метастаз 1,7 см, в S10 метастаз 3,7 см. Данных за вирусное поражение легких не выявлено. Выполнено исследование на определение уровня гормонов щитовидной железы (Т3, Т4, ТТГ), значения которых находились в пределах нормы. Наблюдались незначительные электролитные нарушения: снижение уровня натрия до 110 ммоль/л. Калий и хлор были в пределах нормы.

В связи с высокими цифрами глюкозы проконсультирован эндокринологом. Дополнительно проведено лабораторное исследование на определение концентрации гликированного гемоглобина HbA1c, что составляло более 7,5 %, а уровень С-пептида был ниже на 0,05 нг/мл. Также выявлены кетоацидоз в крови до 4,3 мг/дл и кетоны в моче более 5,1 мг/дл (табл. 2).

Таблица 2
Некоторые лабораторные показатели пациента на момент поступления в больницу скорой медицинской помощи

Лабораторный маркер	Результаты	Референсные значения
Глюкоза, ммоль/л	38,0	3,5–6,0
Гликированный гемоглобин HbA1c, %	7,5	4,8–5,9
С-пептид, нг/мл	Менее 0,05	1,1–4,4
Антитела к глутаматдекарбоксилазе GAD 65, МЕ/мл	250	0,0–5,0
Кетоновые тела в крови, ммоль/л	4,3	0,0–0,5
Кетоновые тела в моче, ммоль/л	5,10	0,00–0,86
Натрий, ммоль/л	110	130–157
Калий, ммоль/л	4,2	3,5–5,2
Хлор, ммоль/л	99	95–110
Т3, нмоль/л	1,7	1,3–2,7
Т4, пмоль/л	21,0	10,3–24,5
ТТГ, мкМЕ/мл	3,10	0,27–4,20
Амилаза, ЕД/л	18	28–100

Заключение эндокринолога: сахарный диабет 1 типа, предположительно, развившийся на фоне специфической иммунотерапии, целевой уровень HbA1c ниже 7,5 %. Осложнения: диабетическая полинейропатия обеих нижних конечностей.

Следует отметить, что наследственный анамнез по сахарному диабету у больного не отягощен, также ранее никогда не наблюдались эпизоды повышения уровня глюкозы крови. В отделении интенсивной терапии проводилась непрерывная инфузия инсулина и частый лабораторный мониторинг жизненно важных показателей. Через несколько дней после стабилизации общего состояния больного внутривенные инфузии инсулина были заменены на подкожные инъекции и пациент был переведен в профильное отделение.

В отличие от других аутоиммунных нежелательных явлений на фоне терапии анти-PD 1, таких как пневмонит или колит, которые обычно лечат высокими дозами кортикостероидов в соответствии с клиническими рекомендациями, данных об использовании стероидов при аутоиммунном сахарном диабете мало. Высоких доз стероидов обычно избегают, поскольку они усугубляют уже имеющуюся гипергликемию и усложняют лечение инсулинозависимого диабета [30].

В связи с этим следует предположить, что у больного развились иммуноопосредованные нежелательные явления на фоне введения ниволумаба, выразившиеся эндокринопатией в виде поражения эндокринной части поджелудочной железы, – таким образом развился сахарный диабет 1 типа IV степени с жизнеугрожающими последствиями (уровень глюкозы на момент диагностики – 38 ммоль/л). Дальнейшее лечение ниволумабом было прекращено.

Обсуждение

В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем 7551 исследование, сахарный диабет был зарегистрирован у 0,2 % пациентов, получавших ингибиторы контрольных точек. В настоящее время в литературе можно найти более 30 отдельных сообщений о сахарном диабете, индуцированном ингибиторами контрольных точек. Во всех этих случаях можно выделить определенные сходства с точки зрения механизма их возникновения и эффективного контроля над ними.

Такие заболевания обычно протекают молниеносно, с диабетическим кетоацидозом и быстрой деструкцией бета-клеток поджелудочной железы. Неспособность продуцировать эндогенный инсулин документально подтверждается на ранней стадии постановки диагноза резким снижением уровней С-пептида [31]. Однако в некоторых случаях сахарный диабет развился в течение первых 2 месяцев после начала лечения анти-PD-1 – терапией. Большой интерес представляет тот факт, что у многих пациентов возникало более одного связанного с иммунитетом нежелательного явления во время лечения анти-PD-1 – терапией, причем чаще всего был зарегистрирован аутоиммунный тиреоидит. Это наблюдение наводит на мысль о повышенной уязвимости аутоиммунитета в данной популяции [32–35].

Иммуноопосредованный сахарный диабет является крайне редким осложнением. Учитывая стремительное течение развития заболевания, следует отметить, что уровень глюкозы должен непрерывно контролироваться. Точный патофизиологический механизм и прогностические биомаркеры возникновения данного состояния еще не установлены [36].

Риск развития тяжелой гипергликемии и иммуноопосредованного сахарного диабета у онкологических больных, получающих иммунотерапию ниволумабом, не выше 1 %. Однако с увеличением кратности применения ингибиторов иммунных контрольных точек также увеличивается риск развития иммуноопосредованных нежелательных явлений [37].

На индивидуальную восприимчивость в значительной степени влияют различные генетические факторы, включая главный комплекс гистосовместимости. Доминантные гены предрасположенности к СД1 обнаружены в области HLA хромосомы 6p, которая кодирует молекулы MHC класса II [38].

Хотя существуют различные генотипы HLA, связанные с высоким риском развития аутоиммунного сахарного диабета, более 90 % больных диабетом 1 типа являются носителями либо DR 3, DQB 1*0201 (также известного как DR 3-DQ2), либо DR 4, DQB 1*0302 (также известного как DR 4-DQ8), а до 30 % имеют оба гаплотипа (гетерозиготы DR 3/DR 4), что связано с наибольшим риском развития аутоиммунного диабета [39].

Было показано, что на риск развития СД1 типа влияют множественные не-HLA-факторы, на которые в целом влияют противовирусные реакции, активация лимфоцитов, передача сигналов хемокинов и цитокинов и т. д. [40].

Важно отметить, что островковые клетки поджелудочной железы также экспрессируют PD-L1. Было также показано, что B 7-1 (CD80) – лиганд для CD28 и CTLA-4 – является вторым участком связывания PD-L1 как у мышей, так и людей. Было замечено, что наиболее часто используемые моноклональные антитела против PD-L1 могут также блокировать взаимодействие между PD-L1 как с PD-1, так и B 7-1, который, вероятно, высвобождает B 7 для связывания с рецептором Т-клеток CD28. Эти данные свидетельствуют о том, что взаимодействие PD-L1 с PD-1 и B 7-1 обеспечивает иммуноингибирующий эффект против аутореактивных эффекторных Т-клеток. Также следует отметить, что нарушение пар PD-1: PD-L1 и PD-L1: B 7-1 моноклональные антитела против PD-L1 блокируют периферические ингибирующие сигналы цитотоксических Т-лимфоцитов, стимулируя аутоиммунную деструкцию островковых клеток поджелудочной железы.

Когда врач сталкивается с впервые возникшей гипергликемией на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек, следует немедленно начать диагностическую оценку данного состояния. В дополнение к обследованию и лечению гипергликемии и, возможно, диабетического кетоацидоза, необходимо определять уровень С-пептида натощак, а также различные маркеры антител, связанных с аутоиммунным сахарным диабетом. Можно ожидать низкий уровень С-пептида натощак и повышенные маркеры антител при аутоиммунном сахарном диабете.

Иммунная система может различать и уничтожать опухолевые клетки с помощью Т-клеток, способных распознавать опухолевые антигены как чужеродные. В ходе своей эволюции опухоли могут подавлять иммунный ответ, усиливая ингибирующую активность иммунных контрольных точек.

Начало иоНЯ обычно приходится на период 7–10 недель от начала лечения ипилимумабом и ниволумабом соответственно [41].

Сахарный диабет 1 типа обычно встречается у детей, но каждый четвертый случай диагностируется у взрослых. Различные генетические и экологические факторы способствуют развитию данного заболевания. Аутоиммунитет является основной причиной разрушения β -клеток поджелудочной железы и истощения инсулина, что является необходимостью при гомеостазе глюкозы в крови. Недавние исследования показывают, что ошибка в последовательности генов β -клеток заключается в аутоиммунном разрушении поджелудочной железы. Это явление, которое чаще всего наблюдалось у онкологических пациентов, получивших иммунотерапию, показало, что ранее функционирующие β -клетки начали вырабатывать неработающие белки. Это, в свою очередь, вызывает нормальную противоопухолевую реакцию иммунной системы на эти клетки поджелудочной железы и, следовательно, становится понятно, почему у некоторых онкологических больных развивается сахарный диабет 1 типа на фоне проведения иммунотерапии [42].

Сахарный диабет 1 типа диагностируется на основе клинических и лабораторных методов обследования. У нашего пациента устойчивый повышенный уровень глюкозы в крови и положительные аутоантитела подтвердили данный диагноз. СД 1 типа несет риск макрососудистых и микрососудистых осложнений, таких как диабетическая нефропатия, ретинопатия и сердечно-сосудистые заболевания. Он также несет риск диабетического кетоацидоза – наиболее распространенного первоначального проявления при диагностике СД 1 типа. Лечение проводится всю жизнь с жестким гликемическим контролем и инсулинотерапией. Это подчеркивает важность обсуждения риска развития тяжелой гипергликемии и иммуноопосредованного сахарного диабета на фоне иммунотерапии, а также важность раннего распознавания и вмешательства для предотвращения тяжелых осложнений.

Выводы

Благодаря уникальным механизмам, с помощью которых ингибиторы иммунных контрольных точек вызывают иммуноопосредованное разрушение опухолевых клеток, врачи могут столкнуться с проблемой, связанной с аутоиммунными осложнениями, называемыми неблагоприятными событиями.

С учетом тяжести проявлений основного онкологического заболевания, стертой клинической картины иоНЯ, быстрого прогрессирующего течения (в отличие от классических аутоиммунных заболеваний эндокринной системы), необратимости поражения и в ряде случаев жизнеугрожающего характера (например, тяжелый тиреотоксикоз, fulminantный сахарный диабет, гипопаратиреоз)

с развитием вторичной надпочечниковой недостаточности), необходимо своевременное выявление эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений.

Кроме того, ИКТ могут ускорить ранее существовавший аутоиммунный процесс у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями или пациентов с высокой склонностью к развитию аутоиммунных заболеваний, таких как аутоиммунные заболевания, связанные с факторами риска или отягощенным семейным анамнезом, тем самым еще больше увеличивая риск возникновения иоНЯ. Поэтому крайне важно, чтобы врачи знали об этих рисках, чтобы иметь возможность своевременно диагностировать иоНЯ на начальном этапе и корректно подобрать лечение.

Повышенная осведомленность о неблагоприятных событиях, связанных с иммунитетом человека, имеет важное значение для раннего распознавания и эффективного контроля над пациентами, у которых возникают опасные для жизни осложнения на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек.

Список литературы / References

1. Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019 Feb 13; 7 (1): e000591. PMID: 30899528; PMCID: PMC 6398813. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-000591.
2. Yang Y. Cancer immunotherapy: Harnessing the immune system to battle cancer. *J Clin Invest*. 2015 Sep; 125 (9): 3335–7. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26325031; PMCID: PMC 4588312. DOI: 10.1172/JCI83871.
3. Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. Mechanisms of immune evasion by tumors. *Adv Immunol*. 2006; 90: 51–81.
4. Владимиров А. Ю., Сторожакова А. Э., Попова И. Л., Кабанов С. Н., Абрамова Н. А., Теплякова М. А., Тихановская Н. М., Новоселова К. А., Лянова А. А., Рядинская Л. А., Мягова В. С., Алиева Ф. В., Калабанова Е. А., Светицкая Я. В., Саманева Н. Ю., Тишина А. В. Некоторые аспекты применения ниволумаба в лечении метастатической меланомы (клинические наблюдения). *Медицинский совет*. 2021; (9): 64–74. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-64-74>
5. Владимиров А. Ю., Сторожакова А. Э., Попова И. Л., Кабанов С. Н., Абрамова Н. А., Теплякова М. А., Тихановская Н. М., Новоселова К. А., Лянова А. А., Рядинская Л. А., Мягова В. С., Алиева Ф. В., Калабанова Е. А., Светицкая Я. В., Саманева Н. Ю., Тишина А. В. Some aspects of the use of nivolumab in the treatment of metastatic melanoma (clinical observations). *Medical Advice*. 2021; (9): 64–74. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-64-74>
6. Лянова А. А., Владимиров А. Ю., Францианц Е. М., Кутилин Д. С., Енгибарян М. А. Молекулярные основы современной таргетной терапии плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта моноклональными антителами. *Злокачественные опухоли*. 2017; 7 (4): 77–87. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-4-77-87>
7. Лянова А. А., Владимиров А. Ю., Францианц Е. М., Кутилин Д. С., Енгибарян М. А. Молекулярные основы современной таргетной терапии плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта моноклональными антителами. *Malignant tumors*. 2017; 7 (4): 77–87. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-4-77-87>
8. Clotman K, Janssens K, Specenier P, Weets I, De Block CEM. Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Sep 1; 103 (9): 3144–3154. PMID: 29955867. DOI: 10.1210/je.2018-00728.
9. Koshizuka K, Sakurai D, Sunagane M, Miya Y, Hamasaki S, Suzuki T, Kikkawa N, Nakano M, Hanazawa T. Toxic epidermal necrolysis associated with nivolumab treatment for head and neck cancer. *Clin Case Rep*. 2020 Dec 18; 9 (2): 848–852. PMID: 33598257; PMCID: PMC 7869372. DOI: 10.1002/ccr3.3695.
10. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016; 375 (19): 1856–1867.
11. Darrell EP, Mooradian MJ, Baruch EN, Yilmaz M, Reynolds KL. Immune-Related Adverse Events (irAEs): Diagnosis, Management, and Clinical Pearls. *Curr Oncol Rep*. 2020 Mar 21; 22 (4): 39. PMID: 32200442. DOI: 10.1007/s11912-020-0897-9.
12. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor M.E. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. *PLoS ONE* 2016. 11, e0160221.
13. Postow M.A., Sidlow R., Hellmann M.D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N. Engl. J. Med*. 2018, 378, 158–168.
14. Ferrari S.M., Fallahi P., Galetta F., Citi E., Benvenga S., Antonelli A. Thyroid disorders induced by checkpoint inhibitors. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2018, 19, 325–333.
15. Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Ruffilli I, Patrizio A, Galdiero MR, Baldini E, Ulisse S, Marone G, Antonelli A. Autoimmune Endocrine Dysfunctions Associated with Cancer Immunotherapies. *Int J Mol Sci*. 2019 May 24; 20 (10): 2560. PMID: 31137683; PMCID: PMC 6566424. DOI: 10.3390/ijms20102560.
16. Yilmaz M. Nivolumab-induced type 1 diabetes mellitus as an immune-related adverse event. *J Oncol Pharm Pract*. 2020 Jan; 26 (1): 236–239. Epub 2019 Apr 7. PMID: 30955467. DOI: 10.1177/1078155219841116.
17. Chokr N, Farooq H, Guadalupe E. Fulminant Diabetes in a Patient with Advanced Melanoma on Nivolumab. *Case Rep Oncol Med*. 2018 Jan 28; 2018: 8981375. PMID: 29623227; PMCID: PMC 5830024. DOI: 10.1155/2018/8981375.
18. Amos S. M., Duong C. P., Westwood J. A., Ritchie D. S., Jungmans R. P., Darcy P. K., Kershaw M. H. Autoimmunity associated with immunotherapy of cancer. *Blood* 2011, 118, 499–509.

17. Caspi R.R. Immunotherapy of autoimmunity and cancer: The penalty for success. *Nat. Rev. Immunol.* 2008, 8, 970–976.
18. Daxini A., Cronin K., Sreih A.G. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors – A systematic review. *Clin. Rheumatol.* 2018, 37, 2579–2584.
19. Hansen E.D., Wang X., Case A.A., Puzanov I., Smith T. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity Review for the Palliative Care Clinician. *J. Pain. Symptom. Manag.* 2018, 56, 460–472.
20. Antonelli A., Ferrari S.M., Fallahi P. Current and future immunotherapies for thyroid cancer. *Expert Rev. Anticancer. Ther.* 2018, 18, 149–159.
21. Baroud S., Mirza L. New-Onset Type 1 Diabetes Mellitus After Treatment with Nivolumab for Melanoma. *Cureus.* 2021 Oct 11; 13 (10): e18679. PMID: 34786258; PMCID: PMC8580131. DOI: 10.7759/cureus.18679.
22. Steck AK, Rewers MJ: Genetics of type 1 diabetes. *Clin Chem.* 2011, 57: 176–85. 10.1373/clinchem.2010.148221
23. New potential cause of type 1 diabetes (2017). Accessed: July 24, 2021: <http://www.sciencedaily.com/releases/2017/03/170301085412.htm>.
24. Ozougwu J., Obimba K., Belonwu C., Unakalamba C: The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Physiol Pathophysiol.* 2013, 4: 46–57. 10.5897/JPA2013.0001
25. Kotwal A., Haddox C., Block M., Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019 Feb 13; 7 (1): e000591. PMID: 30899528; PMCID: PMC6398813. DOI: 10.1136/bmjdr-2018-000591.
26. Hong AR, Yoon JH, Kim HK, Kang HC. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Diabetic Ketoacidosis: A Report of Four Cases and Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Jan 28; 11: 14. PMID: 32047478; PMCID: PMC6997462. DOI: 10.3389/fendo.2020.00014.
27. Zezza M, Kosinski C, Mekoguem C, Marino L, Chlioui H, Pitteloud N, Lamine F. Combined immune checkpoint inhibitor therapy with nivolumab and ipilimumab causing acute-onset type 1 diabetes mellitus following a single administration: two case reports. *BMC Endocr Disord.* 2019 Dec 23; 19 (1): 144. PMID: 31870373; PMCID: PMC6929418. DOI: 10.1186/s12902-019-0467-z.
28. Akturk HK, Alkanani A, Zhao Z, Yu L, Michels AW. PD-1 Inhibitor Immune-Related Adverse Events in Patients with Preexisting Endocrine Autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Oct 1; 103 (10): 3589–3592. PMID: 30124874; PMCID: PMC6179163. DOI: 10.1210/clinem.2018-01430.
29. Lee S, Morgan A, Shah S, et al. Rapid-onset diabetic ketoacidosis secondary to nivolumab therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2018; 2018: 18–0021–18–0021.
30. Darnell EP, Mooradian MJ, Baruch EN, Yilmaz M, Reynolds KL. Immune-Related Adverse Events (irAEs): Diagnosis, Management, and Clinical Pearls. *Curr Oncol Rep.* 2020 Mar 21; 22 (4): 39. PMID: 32200442. DOI: 10.1007/s11912-020-0897-9.
31. Godwin JL, Jaggi S, Sirisena I, Sharda P, Rao AD, Mehra R, Veloski C. Nivolumab-induced autoimmune diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic lung cancer. *J Immunother Cancer.* 2017 May 16; 5:40. PMID: 28515940; PMCID: PMC5433051. DOI: 10.1186/s40425-017-0245-2.
32. Venetsanaki V., Boutis A., Chrisoulidou A., Papakotoulas P. Diabetes Mellitus Secondary to Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr. Oncol.* 2019, 26, 111–114. <https://doi.org/10.3747/co.26.4151>
33. Saleh AO, Taha R, Mohamed SFA, Bashir M. Hyperosmolar Hyperglycaemic State and Diabetic Ketoacidosis in Nivolumab-Induced Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021 Aug 13; 8 (8): 002756PMID: 34527623; PMCID: PMC8436836. DOI: 10.12890/2021_002756.
34. Delasos L, Bazewicz C, Sliwinski A, Lia NL, Vredenburg J. New onset diabetes with ketoacidosis following nivolumab immunotherapy: A case report and review of literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2021 Apr; 27 (3): 716–721. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32723064. DOI: 10.1177/1078155220943949.
35. Fujiwara N, Watanabe M, Katayama A, Noda Y, Eguchi J, Kataoka H, Kagawa S, Wada J. Longitudinal observation of insulin secretory ability before and after the onset of immune checkpoint inhibitor-induced diabetes mellitus: A report of two cases. *Clin Case Rep.* 2021 Sep 7; 9 (9): e04574. PMID: 34522382; PMCID: PMC8424178. DOI: 10.1002/ccr3.4574.
36. Baroud S, Mirza L. New-Onset Type 1 Diabetes Mellitus After Treatment with Nivolumab for Melanoma. *Cureus.* 2021 Oct 11; 13 (10): e18679. PMID: 34786258; PMCID: PMC8580131. DOI: 10.7759/cureus.18679.
37. Kapke J, Shaheen Z, Kilari D, Knudson P, Wong S. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Type 1 Diabetes Mellitus: Case Series, Review of the Literature, and Optimal Management. *Case Rep Oncol.* 2017 Oct 17; 10 (3): 897–909. PMID: 29279690; PMCID: PMC5731100. DOI: 10.1159/000480634.
38. Li X, Kover KL, Heruth DP, Watkins DJ, Guo Y, Moore WV, He LG, Zang M, Clements MA, Yan Y. Thioredoxin-interacting protein promotes high-glucose-induced macrovascular endothelial dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017 Nov 4; 493 (1): 291–297. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28890350; PMCID: PMC5718837. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.028.
39. Li X, Kover KL, Heruth DP, Watkins DJ, Guo Y, Moore WV, He LG, Zang M, Clements MA, Yan Y. Thioredoxin-interacting protein promotes high-glucose-induced macrovascular endothelial dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017 Nov 4; 493 (1): 291–297. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28890350; PMCID: PMC5718837. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.028.
40. Kapke J, Shaheen Z, Kilari D, Knudson P, Wong S. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Type 1 Diabetes Mellitus: Case Series, Review of the Literature, and Optimal Management. *Case Rep Oncol.* 2017 Oct 17; 10 (3): 897–909. PMID: 29279690; PMCID: PMC5731100. DOI: 10.1159/000480634.
41. Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Ruffilli I, Patrizio A, Galdiero MR, Baldini E, Ulisse S, Marone G, Antonelli A. Autoimmune Endocrine Dysfunctions Associated with Cancer Immunotherapies. *Int J Mol Sci.* 2019 May 24; 20 (10): 2560. PMID: 31137683; PMCID: PMC6566424. DOI: 10.3390/ijms20102560.
42. Antonelli A., Ferrari S.M., Fallahi P. Current and future immunotherapies for thyroid cancer. *Expert Rev. Anticancer. Ther.* 2018, 18, 149–159.
43. Postow M.A. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* 2015, 35, 76–83.

Статья поступила: 21.10.22

Получена после рецензирования: 16.11.22

Принята в печать: 18.11.22

Сведения об авторах

Льянова Аза Ахметовна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: blackswan-11@mail.ru. Scopus: 57215860396. eLibrary SPIN: 5292–6017. Researcher ID: U-7313–2019. ORCID: 0000–0001–8723–5897

Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., проф., рук. отдела лекарственного лечения опухолей¹. E-mail: lubovvurievna@gmail.com. Scopus: 7004401163. Researcher ID: U-8132–2019. eLibrary SPIN: 4857–6202. ORCID: 0000–0002–4822–5044

Абрамова Наталья Александровна, к.м.н., с.н.с. отдела лекарственного лечения опухолей¹. E-mail: pylulkin@mail.ru. eLibrary SPIN: 1784–8819. Scopus: 57215521055. ORCID: 0000–0001–7793–9794

Теплякова Мария Андреевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: teplyakova0308@gmail.com. eLibrary SPIN: 5495–5264. Scopus: 57221995718. Researcher ID: GPP-0725–2022. ORCID: 0000–0002–1957–4931

Попова Ирина Леонидовна, к.м.н., с.н.с. отдела лекарственного лечения опухолей¹. E-mail: sofira09@rambler.ru. Scopus: 37038306900. Researcher ID: U-6397–2019. eLibrary SPIN: 4542–1937. ORCID: 0000–0003–4865–8832

Тихановская Наталья Михайловна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: ntihanovskaya@mail.ru. eLibrary SPIN: 9000–4877. Scopus: 57195472204. ORCID: 0000–0001–5139–2639

Сторожакова Анна Эдуардовна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: maymur@list.ru. eLibrary SPIN: 2804–7474. Researcher ID: U-6202–2019. Scopus: 57045921800. ORCID: 0000–0003–0965–0264

Рядинская Людмила Алексеевна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: riadinskaya10@mail.ru. eLibrary SPIN: 6146–2396. Scopus: 57192878236. ORCID: 0000–0002–5964–2513

Удаленкова Ирина Александровна, к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: forturn10@rambler.ru. eLibrary SPIN: 2175–4570. ORCID: 0000–0003–0075–6935

Калабанова Елена Александровна, к.м.н., с.н.с. отдела лекарственного лечения опухолей¹. E-mail: alenakalabanova@mail.ru. eLibrary SPIN: 9090–3007. Researcher ID: V-2943–2019. Scopus: 57046062200. ORCID: 0000–0003–0158–3757

Трифанов Дмитрий, к.м.н.² E-mail: trifanov@yandex.ru. Scopus: 56768112100. ORCID: 0000–0002–6937–0590

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

²Больница Christiana Care, г. Ньюарк, штат Делавэр, США

Автор для переписки: Теплякова Мария Андреевна. E-mail: teplyakova0308@gmail.com

Для цитирования: Льянова А.А., Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Теплякова М.А., Попова И.А., Тихановская Н.М., Сторожакова А.Э., Рядинская Л.А., Удаленкова И.А., Калабанова Е.А., Трифанов Д. Анти-PD-1 – индуцированный сахарный диабет 1 типа у больного с рецидивирующим плоскоклеточным раком ротоглотки. *Медицинский алфавит.* 2022; (31): 28–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-28-34>.

About authors

Lianova Aza A., PhD Med, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: blackswan-11@mail.ru. Scopus: 57215860396. eLibrary SPIN: 5292–6017. Researcher ID: U-7313–2019. ORCID: 0000–0001–8723–5897

Vladimirova Lyubov Yu., DM Sci, professor, head of Dept of Drug Treatment of Tumors¹. E-mail: lubovvurievna@gmail.com. Scopus: 7004401163. Researcher ID: U-8132–2019. eLibrary SPIN: 4857–6202. ORCID: 0000–0002–4822–5044

Abramova Natalia A., PhD Med, senior researcher at Dept of Drug Treatment of Tumors¹. E-mail: pylulkin@mail.ru. eLibrary SPIN: 1784–8819. Scopus: 57215521055. ORCID: 0000–0001–7793–9794

Teplyakova Maria A., oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: teplyakova0308@gmail.com. eLibrary SPIN: 5495–5264. Scopus: 57221995718. Researcher ID: GPP-0725–2022. ORCID: 0000–0002–1957–4931

Popova Irina L., PhD Med, senior researcher at Dept of Drug Treatment of Tumors¹. E-mail: sofira09@rambler.ru. Scopus: 37038306900. Researcher ID: U-6397–2019. eLibrary SPIN: 4542–1937. ORCID: 0000–0003–4865–8832

Tikhanovskaya Natalia M., oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: ntihanovskaya@mail.ru. eLibrary SPIN: 9000–4877. Scopus: 57195472204. ORCID: 0000–0001–5139–2639

Storozhakova Anna E., PhD Med, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: maymur@list.ru. eLibrary SPIN: 2804–7474. Researcher ID: U-6202–2019. Scopus: 57045921800. ORCID: 0000–0003–0965–0264

Ryadinskaya Lyudmila A., PhD Med, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: riadinskaya10@mail.ru. eLibrary SPIN: 6146–2396. Scopus: 57192878236. ORCID: 0000–0002–5964–2513

Udalenkova Irina A., PhD Med, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: forturn10@rambler.ru. eLibrary SPIN: 2175–4570. ORCID: 0000–0003–0075–6935

Kalabanova Elena A., PhD Med, senior researcher of the Dept of Drug Treatment of Tumors². E-mail: alenakalabanova@mail.ru. eLibrary SPIN: 9090–3007. Researcher ID: V-2943–2019. Scopus: 57046062200. ORCID: 0000–0003–0158–3757

Trifanov Dmitry, MD, PhD Med, E-mail: trifanov@yandex.ru. Scopus: 56768112100. ORCID: 0000–0002–6937–0590

¹National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

²Christiana Care Hospital, Newark, DE, USA

Corresponding author: Teplyakova Maria A. E-mail: teplyakova0308@gmail.com

For citation: Lianova A.A., Vladimirova L.Yu., Abramova N.A., Teplyakova M.A., Popova I.A., Tikhanovskaya N.M., Storozhakova A.E., Ryadinskaya L.A., Udalenkova I.A., Kalabanova E.A., Trifanov D. Anti-PD-1-induced type 1 diabetes mellitus in patient with recurrent oropharyngeal squamous cell cancer. *Medical alphabef.* 2022; (31):28–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-28-34>.

