**Таблица 1. Исследуемые лабораторные показатели**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Биоматериал** | **Метод** | **Референсный интервал** |
| АКТГ | Плазма | Электрохемилюминесцентный иммуноанализ; Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария) | 7,2–63,3 пг/мл |
| Кортизол | Сыворотка | Электрохемилюминесцентный иммуноанализ; Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария) | 171–536 нмоль/л |
| ТТГ | Сыворотка | Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT i2000 (Abbott, США) | 0,25–3,5 мМЕ/л |
| св. Т4 | Сыворотка | Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT i2000 (Abbott, США) | 9–19 пмоль/л |
| св. Т3 | Сыворотка | Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT i2000 (Abbott, США) | 2,6–5,7 пмоль/л |
| АТ-ТПО | Сыворотка | Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT i2000 (Abbott, США) | 0–5,6 МЕ/мл |
| АТ-ТГ | Сыворотка | Электрохемилюминесцентный иммуноанализ; Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария) | 0–115 МЕ/мл |
| АТ-рТТГ | Сыворотка | Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT i2000 (Abbott, США) | 0–1,75 МЕ/мл |
| Глюкоза | Сыворотка | Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT c8000 (Abbott, США) | 3,1–6,1 ммоль/л |
| общ. Са | Сыворотка | Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT c8000 (Abbott, США) | 2,15–2,55 ммоль/л |
| Na | Сыворотка | Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT c8000 (Abbott, США) | 136–145 ммоль/л |
| K | Сыворотка | Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT c8000 (Abbott, США) | 3,5–5,1 ммоль/л |
| Cl | Сыворотка | Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT c8000 (Abbott, США) | 98–107 ммоль/л |

Cl – хлор, K – калий, Na – натрий, АКТГ – адренокортикотропный гормон, АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона, АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину, АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе, общ. Сa – общий кальций, св. Т3 – свободный трийодтиронин, св. Т4 – свободный тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон

**Таблица 2. Структура иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Синдром, заболевание** | **Количество ИОНЯ, абс.** | **Доля пациентов с ИОНЯ в когорте (n = 102), %** |
| Эндокринные ИОНЯ: |  |  |
| тиреопатии | 13 | 12,7 |
| гипофизиты | 2 | 1,9 |
| сахарный диабет | 1 | 0,9 |
| Неэндокринные ИОНЯ: |  |  |
| поражения кожи | 13 | 12,7 |
| гастроинтестинальная токсичность | 7 | 6,9 |
| гепатотоксичность | 4 | 3,9 |
| нефриты | 2 | 1,9 |
| гематологическая токсичность | 1 | 0,9 |
| пневмонит | 1 | 0,9 |
| синдром Гийена – Барре | 1 | 0,9 |

ИОНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления

**Таблица 3. Лабораторные показатели в зависимости от развития любых иммуноопосредованных нежелательных явлений в исследуемой выборке пациентов (n = 102)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Есть любое ИОНЯ** |  | **Нет ИОНЯ** | | **р** |
| **N** | **n (%) / Me [Q1; Q3]** | **N** | **n (%) / Me [Q1; Q3]** |
| Демографические характеристики | | | | | |
| Пол, мужской / женский | 38 | 16 / 22 (42 / 58) | 64 | 34 / 30 (53 / 47) | 0,331\* |
| Возраст, лет | 38 | 61 [52; 67] | 64 | 59 [51; 68] | 0,613\*\* |
| Лабораторные показатели | | | | | |
| ТТГ, мМЕ/л | 38 | 1,022 [0,707; 1,624] | 64 | 1,078 [0,747; 1,555] | 0,920\*\* |
| св. Т4, пмоль/л | 38 | 12,45 [11,70; 13,39] | 64 | 12,55 [11,80; 13,51] | 0,677\*\* |
| св. Т3, пмоль/л | 38 | 4,28 [3,99; 4,57] | 64 | 4,39 [3,64; 4,72] | 0,861\*\* |
| АТ-рТТГ, МЕ/мл | 10 | 0,8 [0,8; 0,971] | 4 | 0,8 [0,8; 0,8] | 0,304\*\* |
| АТ-ТПО, МЕ/мл | 29 | 2,4 [0,6; 53,6] | 32 | 0,85 [0,49; 2,19] | 0,021\*\* |
| АТ-ТГ, МЕ/мл | 29 | 14,42 [10,22; 41,13] | 32 | 11,36 [10,00; 15,10] | 0,024\*\* |
| АКТГ, пг/мл | 37 | 18,81 [11,85; 29,68] | 64 | 18,90 [13,88; 29,49] | 0,766\*\* |
| Кортизол, нмоль/л | 38 | 288,05 [214,4; 406,5] | 64 | 370,2 [251,2; 485,8] | 0,126\*\* |
| Глюкоза, ммоль/л | 38 | 5,49 [5,09; 6,70] | 62 | 5,1 [4,8; 5,7] | 0,012\*\* |
| общ. Са, ммоль/л | 37 | 2,3 [2,27; 2,37] | 62 | 2,31 [2,25; 2,42] | 0,798\*\* |
| Na, ммоль/л | 27 | 139 [137; 142] | 46 | 139,9 [137,0; 141,0] | 0,825\*\* |
| K, ммоль/л | 27 | 4,1 [3,9; 4,5] | 45 | 4,2 [4,1; 4,5] | 0,233\*\* |
| Cl, ммоль/л | 27 | 104,0 [101,0; 106,0] | 46 | 104,9 [102,0; 106,0] | 0,637\*\* |
| Эндокринологический анамнез до начала иммунотерапии ИКТИО | | | | | |
| Наличие любого эндокринного заболевания | 38 | 14 (37) | 64 | 34 (53) | 0,151\* |
| Наличие терапии эндокринных заболеваний | 36 | 5 (14) | 64 | 10 (16) | 1,000\* |

Cl – хлор, K – калий, Me [Q1; Q3] – медиана и квартили, N – число пациентов в группе, n (٪) – абсолютное число наблюдений и их доля от общего числа пациентов в группе, Na – натрий, АКТГ – адренокортикотропный гормон, АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона, АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину, АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе, ИОНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления, ИКТИО – ингибитор контрольных точек иммунного ответа, общ. Сa – общий кальций, св. Т3 – свободный трийодтиронин, св. Т4 – свободный тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон

\* Точный критерий Фишера

\*\* U-тест

Поправка Бонферрони Р0 = 0,05 / 17 = 0,003

**Таблица 4. Лабораторные показатели в зависимости от развития тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений в исследуемой выборке пациентов (n = 102)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Есть тиреоидное ИОНЯ** |  | **Нет тиреоидного ИОНЯ** | | **р** |
| **N** | **n (%) / Me [Q1; Q3]** | **N** | **n (%) / Me [Q1; Q3]** |
| Демографические характеристики | | | | | |
| Пол, мужской / женский | 13 | 7 / 6 (54 / 46) | 89 | 43 / 46 (48 / 52) | 0,773\* |
| Возраст, лет | 13 | 58 [48; 65] | 89 | 59 [52; 68] | 0,684\*\* |
| Лабораторные показатели | | | | | |
| ТТГ, мМЕ/л | 13 | 1,022 [0,861; 1,606] | 89 | 1,053 [0,745; 1,606] | 0,992\*\* |
| св. Т4, пмоль/л | 13 | 12,73 [12,27; 13,03] | 89 | 12,46 [11,76; 13,41] | 0,781\*\* |
| св. Т3, пмоль/л | 13 | 4,13 [3,96; 4,54] | 89 | 4,37 [3,90; 4,62] | 0,551\*\* |
| АТ-рТТГ, МЕ/мл | 7 | 0,8 [0,8; 0,971] | 7 | 0,8 [0,8; 0,8] | 0,456\*\* |
| АТ-ТПО, МЕ/мл | 12 | 63,45 [4,56; 192,72] | 49 | 0,85 [0,49; 2,76] | < 0,001\*\* |
| АТ-ТГ, МЕ/мл | 12 | 40,55 [22,69; 197,65] | 49 | 11,54 [10,00; 14,48] | < 0,001\*\* |
| АКТГ, пг/мл | 13 | 18,81 [10,15; 24,35] | 88 | 18,89 [13,62; 29,89] | 0,564\*\* |
| Кортизол, нмоль/л | 13 | 309,4 [129; 406,5] | 89 | 352,9 [261,2; 481,7] | 0,278\*\* |
| Глюкоза, ммоль/л | 13 | 5,84 [5,12; 6,64] | 87 | 5,15 [4,85; 6,25] | 0,076\*\* |
| общ. Са, ммоль/л | 13 | 2,29 [2,27; 2,39] | 86 | 2,31 [2,25; 2,40] | 0,641\*\* |
| Na, ммоль/л | 10 | 139,0 [137,0; 142,0] | 63 | 139,8 [137,0; 141,0] | 0,831\*\* |
| K, ммоль/л | 10 | 4,1 [3,9; 4,4] | 62 | 4,2 [4,0; 4,5] | 0,298\*\* |
| Cl, ммоль/л | 10 | 104,5 [102,0; 106,0] | 63 | 104,7 [101,0; 106,0] | 0,868\*\* |
| Эндокринологический анамнез до начала иммунотерапии ИКТИО | | | | | |
| Наличие любого эндокринного заболевания | 13 | 5 (38) | 89 | 43 (48) | 0,564\* |
| Наличие терапии эндокринных заболеваний | 13 | 0 (0) | 87 | 15 (17) | 0,207\* |

Cl – хлор, K – калий, Me [Q1; Q3] – медиана и квартили, N – число пациентов в группе, n (٪) – абсолютное число наблюдений и их доля от общего числа пациентов в группе, Na – натрий, АКТГ – адренокортикотропный гормон, АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона, АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину, АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе, ИОНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления, ИКТИО – ингибитор контрольных точек иммунного ответа, общ. Сa – общий кальций, св. Т3 – свободный трийодтиронин, св. Т4 – свободный тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон

\* Точный критерий Фишера

\*\* U-тест

Поправка Бонферрони Р0 = 0,05 / 17 = 0,003

**Таблица 5. Характеристики ROC-кривых и пороговые уровни антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину для прогнозирования развития тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений в исследуемой выборке пациентов (n = 102)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Признак** | **AUC, 95% ДИ** | **Отрезная точка** | **ДЧ, 95% ДИ** | **ДС, 95% ДИ** | **ПЦПР, 95% ДИ** | **ПЦОР, 95% ДИ** |
| АТ-ТПО | 0,828 [0,678–0,979] | ≥ 7,54 МЕ/мл | 75% [48–92] | 92% [85–96] | 69% [44–85] | 94% [87–98] |
| АТ-ТГ | 0,875 [0,742–1,000] | ≥ 16,45 МЕ/мл | 92% [64–100] | 84% [77–86] | 58% [40–63] | 98% [90–100] |

AUC (area under curve) – площадь под ROC-кривой, АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину, АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе, ДИ – доверительный интервал, ДС – диагностическая специфичность, ДЧ – диагностическая чувствительность, ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата, ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

**Таблица 6. Матрица классификации: наличие / отсутствие сочетания факторов: антитела к тиреопероксидазе ≥ 7,54 МЕ/мл и антитела к тиреоглобулину ≥ 16,45 МЕ/мл – в группах в зависимости от развития тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений**

| **АТ-ТПО ≥ 7,54 МЕ/мл, АТ-ТГ ≥ 16,45 МЕ/мл** | **Есть любое ИОНЯ** | **Нет ИОНЯ** |
| --- | --- | --- |
| Есть сочетание факторов | 9 | 2 |
| Нет сочетания факторов | 3 | 47 |

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину, АТ-ТПО – антитела к тиреоперок-сидазе, ИОНЯ – иммуноопосредованное нежелательное явление