

Изучение возможностей ранней клинической диагностики эндокринной офтальмопатии на основе глазных симптомов тиреотоксикоза

В.Г. Лихванцева¹Е.А. Руденко²С.Г. Напкина¹В.А. Выгодин³

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

²ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, ул. Высоковольная, 9, г. Рязань, 390024, Российская Федерация

³ФГБУ «ГНЦ профилактической медицины» Минздрава России
Петроверигский пер., 10, Москва, 101990, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2016;13(4):252–259

Авторы раскрывают возможности ранней клинической диагностики эндокринной офтальмопатии на основе выбранных глазных симптомов тиреотоксикоза: Дальримпль, Мебиуса и Зенгера, используя в качестве группы сравнения популяцию тиреотоксического экзофтальма. Анализируя основные экспертные показатели: специфичность и чувствительность, комбинация симптомов Дальримпль, Зенгера и Мебиуса признана наиболее информативным ранним экспертным диагностическим критерием. Наименее специфичным для ЭОП признан симптом Дальримпль, способствующий гипердиагностике офтальмопатии. Цель исследования: изучение возможностей ранней клинической диагностики ЭОП на основе глазных симптомов тиреотоксикоза. **Пациенты и методы.** Наблюдали 139 больных (278 орбит) с ЭОП, ассоциированной с ДТЗ (1 группа). Вторая группа представлена 80 пациентами (160 орбит) с диффузно-токсическим зобом без рентгенологических признаков ЭОП (группа «тиреотоксического экзофтальма» (ТЭ), термин использован из классификации А.Ф. Бровкиной). Пациенты были осмотрены офтальмологом и эндокринологом. ЭОП верифицировали по протоколу EUGOGO. Каждую орбиту оценивали отдельно: по тяжести в соответствии с классификацией NOSPECS и по активности в баллах по CAS. В обеих группах анализировали распространенность глазных симптомов тиреотоксикоза (симптом Дальримпль, Мебиуса, Зенгера и их комбинации), часто встречающихся при диффузно-токсическом зобе, протекающем с ЭОП, и/или в ее отсутствие. Высчитывали чувствительность и специфичность клинической диагностики на основе трех симптомов и их комбинаций. **Результаты.** Симптом Дальримпль чаще встречался при тиреотоксическом экзофтальме, чем при ЭОП (для сравнения: 100,0% против 61,9%, $p < 0,001$). Результаты свидетельствуют, что симптом Дальримпль лидирует в аспекте гипердиагностики ЭОП. Очевидно, что с его помощью можно распознать тиреотоксический экзофтальм и тиреотоксикоз, но нельзя достоверно утверждать о наличии ЭОП. Наиболее высокой чувствительностью обладали симптомы Мебиуса и Зенгера, достигавшие 83,5% и 66,2%, соответственно. Менее чувствительным оказался симптом Дальримпль (61,9%), а также комбинация этих симптомов (34,5%–54,3%). В клинической практике особенно информативен отрицательный результат чувствительного теста. Так, редкое выявление симптома Мебиуса при тиреотоксическом экзофтальме и частое при ЭОП (для сравнения 15,0% против 81,7%, при $p < 0,001$) подтверждают высокую чувствительность этого признака. Отрицательный симптом Мебиуса у больного ТЭ позволяет клинически исключить у него истинно ЭОП. По своей специфичности моносимптомы значительно уступали комбинациям. Наиболее высокую специфичность проявила комбинация из трех симптомов (98,1%), менее специфичными оказались тандем из симптомов Зенгера и Мебиуса (93,8%) и симптома Дальримпль с симптомом Зенгера (92,5%). **Заключение.** Представленные результаты статистических исследований раскрывают возможности ранней клинической диагностики ЭОП на основе моносимптомов тиреотоксикоза Мебиуса и Зенгера, их тандема, а также комбинации из симптомов Мебиуса, Зенгера и Дальримпль.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, гипертиреозидизм, диагностика, симптомы Мебиуса, Зенгера, Дальримпль

Для цитирования: Лихванцева В.Г., Руденко Е.А., Напкина С.Г., Выгодин В.А. Изучение возможностей ранней клинической диагностики эндокринной офтальмопатии на основе глазных симптомов тиреотоксикоза. *Офтальмология*. 2016;13(4):252–259. doi: 10.18008/1816-5095-2016-4-252-259

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

В.Г. Лихванцева, Е.А. Руденко, С.Г. Напкина, В.А. Выгодин

Контактная информация: Лихванцева Вера Геннадиевна likhvantseva-4@yandex.ru

Изучение возможностей ранней клинической диагностики эндокринной офтальмопатии...

Explore the Possibility of Early Clinical Diagnosis of Endocrine Ophthalmopathy Based on Eye Symptoms of Hyperthyroidism

V.G. Likhvantseva¹, E.A. Rudenko², S.G. Kapkova¹, V.A. Vygodin³

¹Federal institute of the professional development, Federal medical and biological agency
15, str. Gamalei, Moscow, 123098, Russian Federation

²Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov
Vysokovolt'naya Street, 9, Ryazan, 390024, Russia

³Research Center for Preventive Medicine, Petroverigsky per., 10, Moscow, 101990, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2016;13(4):252–259

Purpose: to study the possibility of early clinical diagnosis of endocrine ophthalmopathy based on ocular symptoms of hyperthyroidism.

Patients and methods: we analyzed the prevalence of ocular symptoms of hyperthyroidism in 139 patients (278 orbits) with newly diagnosed endocrine ophthalmopathy (group 1), developed on the background of diffuse toxic goiter. The comparison group consisted of 80 patients (160 orbits) with newly diagnosed diffuse toxic goiter with no radiographic evidence of endocrine ophthalmopathy (group 2). All patients were examined by an ophthalmologist and endocrinologist. We analyzed the prevalence of ocular symptoms of hyperthyroidism (symptom Dalrymple', Mobius', Zenger', and combinations thereof), often encountered in diffuse toxic goiter; flowing with endocrine ophthalmopathy, and/or lack thereof - in the group of "thyrotoxic exophthalmos". We took into account the frequency distribution of these clinical signs, and their combinations. We analyzed the clinical sensitivity and specificity of diagnosis based on the three most common symptoms, and their combinations, associated both with thyrotoxicosis and with endocrine ophthalmopathy.

Results: Dalrymple' symptom, is more common in thyrotoxic exophthalmos than with endocrine ophthalmopathy (compared to 100.0% versus 61.9 %, $p < 0.001$). This suggests that Dalrymple' symptom leads to over diagnosis aspect endocrine ophthalmopathy. It is obvious that it can be used to recognize and thyrotoxic exophthalmos hyperthyroidism, but you can't credibly claim based on orbit about the presence of the disease. In this aspect, the greatest practical interest to provide a comparative assessment of the frequency of detection of symptoms of Mobius' and Zenger' and their combinations in a population of endocrine ophthalmopathy and in the group of thyrotoxic exophthalmos. Significantly more symptoms Zenger' and Mobius' developed with endocrine ophthalmopathy (66.2% and 81.7% vs. 7.5% and 15.0%, respectively, $p < 0.001$). It had the highest sensitivity and symptoms of Mobius', Zenger' (reached 83.5% and 66.2%, respectively). It proved to be less sensitive symptom Dalrymple' (61.9%) and a combination of these symptoms. The highest specificity (98.1%) showed a combination of three symptoms were less specific symptoms tandem Zenger' and Mobius' (93.8%) and the tandem symptom Dalrymple' with Zenger' symptoms (92.5%). In other words, identifying a patient at the same time the three symptoms: Mobius', Dalrymple' and Senger', or both symptoms and Senger', Mobius' allows to clinically diagnose with a high probability his endocrine ophthalmopathy, and conversely, a negative result of the test eliminates the desired highly specific disease. **Conclusion:** The presented results of statistical studies reveal the possibility of early clinical diagnosis of subclinical forms of endocrine ophthalmopathy based on monosymptom thyrotoxicosis Mobius' and Zenger', their tandem, as well as combinations of the symptoms of Mobius', Zenger' and Dalrymple'.

Keywords: endocrine ophthalmopathy, the symptoms of hyperthyroidism, diagnosis of endocrine ophthalmopathy

For Citation: Likhvantseva V.G., Rudenko E.A., Kapkova S.G., Vygodin V.A. Explore the Possibility of Early Clinical Diagnosis of Endocrine Ophthalmopathy Based on Eye Symptoms of Hyperthyroidism. *Ophthalmology in Russia*. 2016;13(4):252–259. doi: 10.18008/1816-5095-2016-4-252-259

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — аутоиммунное воспаление орбитальных структур, ассоциированное с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [1,2]. Полиморфность клинических проявлений затрудняет клиническую диагностику этого заболевания. Только в 3,7% ЭОП диагностируют до появления признаков тиреоидной патологии [3]. В этом случае ЭОП служит ранним маркером аутоиммунного заболевания щитовидной железы — диффузно-токсического зоба (ДТЗ) [4]. В подавляющем большинстве случаев, несмотря на преимущественно синхронную манифестацию с ДТЗ, ЭОП диагностируют только в 70% случаев, еще в 14% диагноз ставят через год, а в 13% — через 2 года [4]. Поздняя диагностика обусловлена тем, что вначале больные обращаются за помощью к эндокринологу, объясняющему временное присутствие глазных симптомов, вы-

званных тиреотоксикозом, проходящих самостоятельно на фоне лечения ДТЗ. Пациенты обращаются в специализированные офтальмологические центры с клиникой истинно ЭОП, в среднем через 16–24 месяца с момента появления первых признаков поражения глаз [5].

Синхронность манифестации ДТЗ и ЭОП объясняет постоянное присутствие глазных симптомов тиреотоксикоза, встречающихся с различной частотой и в различных комбинациях у пациентов ДТЗ с признаками ЭОП и без них, обуславливающих полиморфность клинической картины заболевания. Эти симптомы облегчают диагностику эндокринного заболевания, но осложняют распознавание аутоиммунного воспаления орбиты. Причины их возникновения дискутируются на протяжении четырех столетий. Одни эксперты полагают, что эти симптомы входят в клинику ранних проявлений ЭОП, и на их основе строят классификацию [1], другие относят их к

«глазным симптомам тиреотоксикоза», принципиально отделяя от клиники истинно ЭОП и призывая медицинское сообщество не обращать на них «особого» внимания [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности ранней клинической диагностики ЭОП на основе глазных симптомов тиреотоксикоза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Анализировали распространенность глазных симптомов тиреотоксикоза у 139 больных (278 орбит) с впервые выявленной ЭОП (1 группа), развившейся на фоне ДТЗ. Группу сравнения составили 80 пациентов (160 орбит) с впервые выявленным диффузно-токсическим зобом без рентгенологических признаков ЭОП (2 группа).

Все пациенты были осмотрены офтальмологом и эндокринологом.

Диагноз ДТЗ устанавливали эндокринологи на основании анамнеза, осмотра, уровня тиреоидных гормонов (свТ4, свТ3), тиреотропного гормона (ТТГ), показателей антител к рецептору ТТГ (АТ к рТТГ), эхографии щитовидной железы. Пациенты были обследованы на базе различных лечебных учреждений (ФГУ Эндокринологический научный центр, ЦКБ РАН, Медицинский радиологический научный центр РАН (Москва), ГБУ РО «Городская клиническая больница №11» (г. Рязань)). ЭОП верифицировали по специальному протоколу, разработанному Европейской группой исследователей орбитопатии Грейвса (EUGOGO — European Group of Graves' Orbitopathy). Каждую орбиту оценивали отдельно двумя основными показателями: присваивали ранг тяжести по классификации NOSPECS и активности в баллах по шкале клинической активности CAS (Clinical Activity Score). CAS<3 баллов присваивали неактивной форме с субклиническими проявлениями; CAS≥3 указывал на умеренную и высокую активность ЭОП.

Аутоиммунное воспаление в орбите верифицировали (группа 1) или исключали (группа 2) методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) орбиты, входящей в алгоритм диагностики орбитопатии Грейвса EUGOGO.

Офтальмологический осмотр включал: сбор жалоб, анамнез, клиническую оценку симптомов. Всем пациентам проводили однотипное офтальмологическое исследование (визометрию, периметрию, биомикроскопию, тонометрию, офтальмоскопию, экзофтальмометрию по Гертелю).

Возможности ранней клинической диагностики оценивали, сравнивая распространенность глазных симптомов тиреотоксикоза у больных ЭОП с субклиническими проявлениями (CAS<3 баллов, 1а подгруппа, n=120) и манифестной формой заболевания (CAS≥3 баллов, 1b подгруппа, n=158). Каждую из подгрупп, в свою очередь, в зависимости от ранга тяжести заболевания по классификации NOSPECS, разбивали на: легкую, умеренно-тяжелую и тяжелую (Табл. 1). Такое распределение обо-

сновывалось необходимостью выделения подгруппы с субклинической и легкой формой ЭОП, представлявшей наиболее пригодной для ранней клинической диагностики. Полученные в ней данные сопоставляли с подгруппой 1b, в которой признаки аутоиммунного воспаления уже манифестировали, но еще не достигли статуса тяжелой и/или умеренно тяжелой.

Группой сравнения служили больные с тиреотоксическим экзофтальмом (2 группа), имеющие глазные признаки тиреотоксикоза без вовлечения орбитальных структур в патологический процесс. Эти лица относятся к группе наибольшего риска развития ЭОП.

Анализировали распространенность глазных симптомов тиреотоксикоза (симптом Дальримпля, Мебиуса, Зенгера и их комбинации), часто встречающихся при ДТЗ, протекающем с ЭОП и/или в ее отсутствие, в группе «тиреотоксического экзофтальма» (ТЭ, термин использован из классификации А.Ф. Бровкиной).

Симптом Дальримпля — описан автором как аномальное расширение глазной щели с появлением белой полосы склеры между верхним лимбом и краем верхнего века (по сути, синоним ретракции века) и урежение частоты мигательных движений. Симптом может наблюдаться как на обоих глазах одновременно, так и монолатерально [7].

Симптом Мебиуса — неспособность фиксировать взгляд на близком расстоянии (слабость внутренних прямых мышц, слабость конвергенции).

Симптом Зенгера — мягкая, подушкообразная припухлость верхнего века.

В каждой из подгрупп учитывали частоту распределения указанных клинических симптомов и их комбинаций. Анализировали чувствительность и специфичность клинической диагностики на основе трех наиболее часто встречающихся симптомов и их комбинаций, ассоциированных как с тиреотоксикозом, так и с эндокринной офтальмопатией.

Под чувствительностью теста понимали способность достоверно определять наличие искомого заболевания у лица, его имеющего в действительности [8].

Под специфичностью теста подразумевали способность достоверно определять отсутствие данного заболевания у пациента.

Чувствительность определяли по формуле Байеса [8] для условных вероятностей:

$$Ч = \frac{ИП}{ИП + ЛО} \times 100\%$$

где Ч — чувствительность, ИП — истинно положительный результат, ЛО — ложноотрицательный результат.

Вычисление специфичности проводили по формуле:

$$С = \frac{ИО}{ИО + ЛП} \times 100\%$$

где С — специфичность, ИО — истинно отрицательный результат, ЛП — ложноположительный результат.

Общее число обследованных пациентов N, таким образом, равно:

$$N = \text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}$$

Истинно положительным считали результат, при котором диагноз ЭОП, заподозренный клинически на основании положительного симптома, ассоциированного с ЭОП, получал подтверждение методом МСКТ.

Ложноположительным — результат, при котором диагноз ставился клинически на основании положительного симптома, ассоциированного с ЭОП, но не был подтвержден методом МСКТ (группа ТЭ).

Ложноотрицательным — результат, при котором клинически диагноз не был поставлен конкретному больному, т.к. анализируемый клинический признак, ассоциированный с ЭОП, отсутствовал, однако на МСКТ выявлены рентгенологические признаки заболевания (отек РБК, увеличение размеров ЭОМ, экзофтальм).

Истинно отрицательным — результат, при котором диагноз ЭОП не проявлялся соответствующим симптомом (комбинацией симптомов) и не был выявлен методом МСКТ (отсутствовал при ТЭ).

Наряду со специфичностью и чувствительностью, высчитывали **прогностическую значимость положительного результата (ПЗР+)**, которая представляет собой долю истинно положительных результатов среди всех положительных значений теста. Определение проводили по формуле:

$$\text{ПЗР+} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП+ЛО}} \times 100\%$$

Прогностическая значимость положительного результата определяется как частота его совпадения с искомым заболеванием и, таким образом, показывает, насколько велика вероятность наличия болезни при положительном симптоме или его комбинации.

Рассчитывали также прогностическую значимость отрицательного результата (ПЗР–), представляющую долю истинно отрицательных результатов теста среди всех отрицательных значений. Показатель определяли по формуле:

$$\text{ПЗР–} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО+ЛП}} \times 100\%$$

Прогностическая значимость отрицательного результата определяется как частота его совпадения с отсутствием заболевания. Этот критерий показывает, насколько велика вероятность того, что пациент здоров, если результаты исследования отрицательные.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В популяции ЭОП преобладали женщины (80,6%), мужчины составляли — 19,4%. Аналогичные пропорции в группе ТЭ представлены как 80,0% и 20,0%, соответственно. Средний возраст пациентов ЭОП составил среди женщин: $M_{\text{ср жен}} = 40,86 \pm 1,14$ и среди мужчин: $M_{\text{ср муж}} = 43,81 \pm 1,73$, в группе сопоставления:

$M_{\text{ср жен}} = 39,93 \pm 1,32$ и $M_{\text{ср муж}} = 42,92 \pm 1,16$, соответственно. Таким образом, группы были равнозначны по возрастному и гендерному распределению, что позволило считать их пригодными для наших целей. Распространенность глазных симптомов тиреотоксикоза Дальримпля, Мебиуса и Зенгера и их комбинаций при ЭОП и ТЭ представлена в табл. 1. Как видно из представленных данных, симптом Дальримпля чаще встречался при тиреотоксическом экзофтальме, чем при ЭОП (для сравнения: 100,0% против 61,9%, $p < 0,001$). В табл. 2 представлена частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов диагностики ЭОП на основе анализируемых симптомов и их комбинаций. Результаты свидетельствуют, что симптом Дальримпля лидирует в аспекте гипердиагностики ЭОП. Вполне очевидно, что с его помощью можно распознать тиреотоксический экзофтальм и тиреотоксикоз, но на его основе нельзя достоверно утверждать о наличии ЭОП.

В этом плане наибольший практический интерес представляла сравнительная оценка частоты выявления симптомов Мебиуса и Зенгера и их комбинаций в популяции ЭОП и в группе ТЭ. Достоверно чаще симптомы Зенгера и Мебиуса развивались при ЭОП, чем при ТЭ (66,2% и 81,7% против 7,5% и 15,0%, соответственно, $p < 0,001$) (табл. 1).

Известно, что тесты, обладающие высокой чувствительностью, редко классифицируют лиц с искомой патологией как здоровых. Иными словами, высокочувствительные диагностические тесты не должны «пропускать» больных ЭОП, хотя в ряде случаев это заболевание может быть ошибочно «приписано» здоровым лицам. Из ниже представленных данных (табл. 2) видно, что наиболее высокой чувствительностью обладали симптомы Мебиуса и Зенгера, достигавшие 83,5% и 66,2%, соответственно. Менее чувствительным оказался симптом Дальримпля (61,9%), а также комбинации этих симптомов. Их чувствительность варьировала в коридоре значений: 34,5%–54,3%. Однако, поскольку комбинации симптомов встречались намного реже, то и возможности ранней клинической диагностики на их основе снижались. Повышалась вероятность «ускользания» больного от диагноза ЭОП. Доказано, что высокочувствительные тесты целесообразно использовать на ранних стадиях диагностического поиска для сужения его рамок, когда возможных вариантов несколько. Диагностические тесты позволяют исключить некоторые из них. В клинической практике особенно информативен отрицательный результат чувствительного теста. Так, редкое выявление симптома Мебиуса при тиреотоксическом экзофтальме и частое при ЭОП (для сравнения: 15,0% против 81,7%, $p < 0,001$) подтверждают высокую чувствительность этого признака. Отрицательный симптом Мебиуса у больного ТЭ позволяет клинически исключить у него истинно ЭОП. По своей специфичности моносимптомы значительно уступали комбинациям (табл. 2).

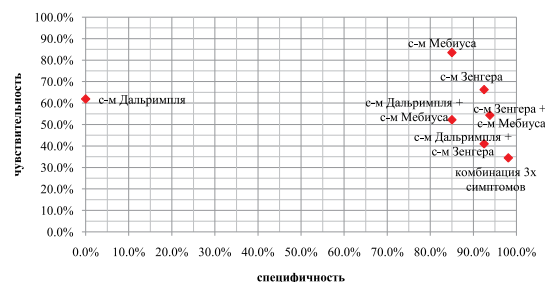
Табл. 1. Распространенность симптомов Мебиуса, Зенгера и Дальримпля при эндокринной офтальмопатии и тиреотоксическом экзофтальме**Table 1.** Prevalence of symptoms of Moebius', Zenger' and Dalrymple' at endocrine ophthalmopathy and thyrotoxic exophthalmos

Заболевание		с-м Дальримпля	с-м Зенгера	с-м Мебиуса	с-м Дальримпля + с-м Мебиуса	с-м Дальримпля + с-м Зенгера	с-м Зенгера + с-м Мебиуса	Комбинация трех симптомов
Активность	Ранг тяжести	Эндокринная офтальмопатия Endocrine ophthalmopathy						
CAS < 3 (n=120)	легкая (n=39)	19 48,7%	17 43,6%	23 59,0%	12 30,8%	9 23,1%	11 28,2%	7 18,0%
	средняя (n=75)	36 48,0%	47 62,7%	57 76,0%	28 37,3%	21 28,0%	37 49,3%	17 22,7%
	тяжелая (n=6)	3 50,0%	5 83,3%	5 83,3%	3 50,0%	3 50,0%	4 66,7%	3 50,0%
CAS ≥ 3 (n=158)	легкая (n=23)	18 78,3%	9 39,1%	21 91,3%	16 69,6%	8 34,8%	7 30,4%	6 26,1%
	средняя (n=84)	63 75,0%	66 78,6%	71 84,5%	53 63,1%	51 60,7%	53 63,1%	41 48,8%
	тяжелая (n=51)	33 64,7%	40 78,4%	50 98,0%	33 64,7%	22 43,1%	39 76,5%	22 43,1%
ЭОП с ДТЗ		172 (61,9%)	184 (66,2%)	227 (81,7%)	145 (52,2%)	114 (41,0%)	151 (54,3%)	96 (34,5%)
		Тиреотоксический экзофтальм thyrotoxic exophthalmos						
ДТЗ без ЭОП (ТЭ)		160 (100,0%)	12 (7,5%)	24 (15,0%)	24 (15,0%)	12 (7,5%)	10 (6,2%)	3 (1,9%)
Всего при n=438:		332	196	251	169	126	161	99

Табл. 2. Специфичность и чувствительность симптомов в клинической диагностике эндокринной офтальмопатии**Table 2.** Specificity and sensitivity of the symptoms in the clinical diagnosis of endocrine ophthalmopathy

Результат	С-м Дальримпля	С-м Зенгера	С-м Мебиуса	С-м Дальримпля + с-м Мебиуса	С-м Дальримпля + С-м Зенгера	С-м Зенгера + с-м Мебиуса	Комбинация трех симптомов
Положительный	172 (61,9%)	184 (66,2%)	232 (83,5%)	145 (52,2%)	114 (41,0%)	151 (54,3%)	96 (34,5%)
Ложноположительный	160 (100,0%)	12 (7,5%)	24 (15,0%)	24 (15%)	12 (7,5%)	10 (6,2%)	3 (1,9%)
Ложноотрицательный	106 (38,1%)	94 (33,8%)	46 (16,5%)	133 (47,8%)	164 (59,0%)	127 (45,7%)	182 (65,5%)
Отрицательный	0 (0,0%)	148 (92,5%)	136 (85,0%)	136 (85,0%)	148 (92,5%)	150 (93,8%)	157 (98,1%)
Чувствительность	61,9%	66,2%	83,5 %	52,2%	41,0%	54,3%	34,5%
Специфичность	0,0%	92,5%	85,0%	85,0%	92,5%	93,8%	98,1%
Прогностическая значимость положительных результатов	61,9%	66,2%	83,5%	52,2%	41,0%	54,3%	34,5%
Прогностическая значимость отрицательных результатов	100,0%	92,5%	85,0%	85,0%	92,5%	93,8%	98,1%

Наиболее высокую специфичность (98,1%) проявила комбинация из трех симптомов, менее специфичными оказались тандем из симптомов Зенгера и Мебиуса (93,8%) и тандем симптома Дальримпля с симптомом Зенгера (92,5%). Известно, что высоко специфические тесты, как правило, не относят здоровых пациентов к больным, но могут пропустить больных с субклиническим или атипичным течением болезни. Чем выше специфичность диагностического теста, тем меньше вероятность ложноположительных результатов, способных нанести пациенту эмоциональный стресс или финансовый ущерб (рис. 1).

**Рис. 1.** Соотношение чувствительности и специфичности симптомов и их комбинаций**Fig. 1.** The ratio of the sensitivity and specificity of the symptoms, and combinations thereof

Высоко специфический тест наиболее информативен в случае положительного результата. Иными словами, выявление у больного одновременно трех симптомов: Мебиуса, Дальримпля и Зенгера или двух симптомов — Мебиуса и Зенгера позволяет клинически с высокой вероятностью диагностировать у него ЭОП, и, наоборот, отрицательный результат высокоспецифичного теста исключает искомое заболевание. При этом если нужно повысить чувствительность клинического теста, следует ориентироваться на моносимптомы Мебиуса и Зенгера, а для повышения специфичности — ориентироваться на их комбинацию или наличие трех симптомов (рис. 2).

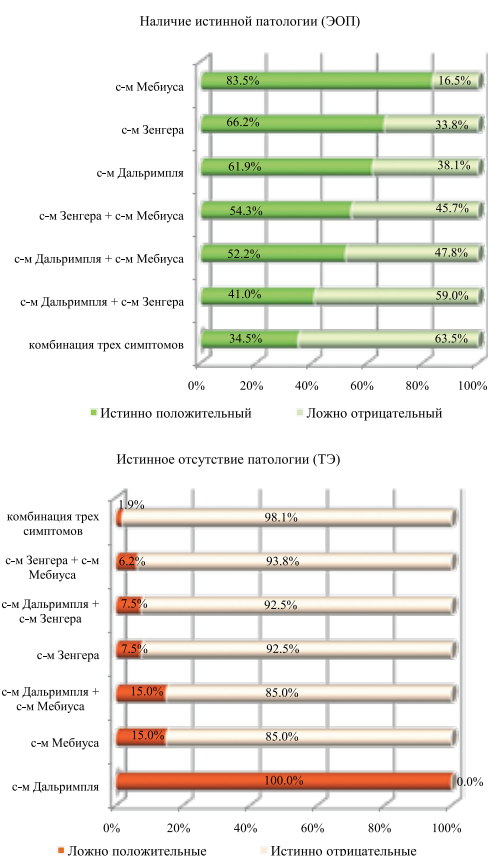


Рис. 2 Возможности диагностики ЭОП на основе клинических симптомов

Fig. 2. The diagnostic image intensifier on the basis of clinical symptoms

Заметим, поскольку популяция ЭОП (1 группа) представлена пациентами с разным рангом тяжести и амплитудой активности заболевания, то методологически правильнее было бы разделить ее на подгруппы с учетом этих особенностей. Бессмысленно использовать моносимптомы в качестве единственного диагностического теста, когда у больного, например, двусторонний экзофтальм 25 мм по Гертелю, ширина глазной щели 14 мм, отеки обоих век и все анализируемые симптомы присутствуют. Возможности ран-

ней диагностики можно проверять исключительно в подгруппах с малоактивной субклинической и высокоактивной легкой ЭОП, когда признаки заболевания не достигают явной клинической манифестации, хотя более точные инструментальные методы (МСКТ) уже выявляют их наличие (небольшой отек тканей и/или увеличение мышц).

Достоверно чаще симптом Мебиуса выявлялся при неактивной (субклиническое течение) и активной (начало манифестации) легкой форме ЭОП, чем при тиреотоксическом экзофтальме (для сравнения: 59,0% и 91,3% против 15,0% при ТЭ, $p < 0,001$). Положительный симптом Мебиуса у подавляющего большинства больных субклиническими (59,0%, 23/39 случаев) и манифестными (91,3%, 21/23 случая) формами ЭОП повышал информативность теста, снижая вероятность «пропуска» больного на этапе ранней диагностики. Однако в отсутствие симптома Мебиуса вероятность пропустить больного ЭОП на этапе ранних субклинических проявлений оказалась очень высокой (16 случаев из 39). Иная ситуация складывалась при высокоактивных тяжелых формах, при которых симптом Мебиуса становится «обязательным» (98,0%, 50/51 случая), что позволяет считать его надежным, независимым экспертным показателем клинической диагностики. В аспекте чувствительности теста симптом Зенгера уступал симптому Мебиуса (66,2% против 83,5%), как, впрочем, и различные его комбинации. В принципе комбинации повышали специфичность клинической диагностики. Таким образом, с целью повышения чувствительности теста (чтобы не пропустить больного ЭОП) следует использовать моносимптомы, а с целью повышения специфичности и надежности диагностики — опираться на их комбинации.

В высококачественном исследовании, оценивающем эффективность диагностического метода его способностью выявлять определенные патологические изменения, должны отражаться данные о чувствительности, специфичности, прогностическом значении положительного и отрицательного результата. Прогностическая значимость — положительная и отрицательная — напрямую связана с их чувствительностью и специфичностью. Чем выше чувствительность метода, тем выше прогностическая значимость его отрицательного результата. Прогностическая значимость положительного результата в основном зависит от специфичности. Низко специфичные методы сопровождаются большим числом ложноположительных результатов. Это приводит к снижению прогностической значимости положительных результатов исследования.

Среди трех анализируемых моносимптомов наиболее высокая прогностическая значимость отрицательных результатов (100,0%) принадлежит симптому Дальримпля, а среди комбинаций — комбинации симптомов Дальримпля, Зенгера и Мебиуса. Этот критерий показывает, насколько велика вероятность

того, что пациент здоров, если результаты исследования отрицательные. То есть отрицательный симптом Дальримпля или отсутствие у пациента комбинации из трех симптомов позволяет врачу отвергнуть диагноз ЭОП. Прогностическая значимость положительного результата свидетельствует о вероятности наличия ЭОП при положительном результате теста. Наибольшее совпадение имело место при положительном симптоме Мебиуса (83,5%), минимальное совпадение — при комбинациях симптомов (34,5%–54,3%) из-за редкого их развития.

Известно, что высоко специфические тесты не должны выдавать положительный результат в отсутствие заболевания (то есть он редко бывает ложноположительным). В нашем исследовании наиболее редко выдавала ложноположительный результат комбинация трех симптомов (табл. 2). Кроме того, для практикующего врача информативность чувствительного теста повышается в случае, когда он дает истинно отрицательный результат (отсутствие болезни). В этом аспекте тест на комбинацию трех симптомов оказывается наиболее надежным и информативным.

Таким образом, представленные результаты статистических исследований раскрывают возможности ранней клинической диагностики субклинических форм ЭОП на основе моносимптомов тиреотоксикоза Мебиуса и Зенгера, их тандема, а также комбинации из симптомов Мебиуса, Зенгера и Дальримпля. Повышение чувствительности клинического тестирования предполагает применение моносимптомов Мебиуса (83,5%) и Зенгера (66,2%); повышение специфичности клинической диагностики связано с одновременным наличием двух симптомов и/или их комбинации с симптомом Дальримпля.

Наиболее надежным и информативным ранним экспертным диагностическим критерием эндокринной офтальмопатии представляется комбинация симптомов Дальримпля, Зенгера и Мебиуса. Наименее специфичным в качестве экспертного клинического диагностического признака (специфичность = 0) представляется симптом Дальримпля, ассоциирующийся с гипердиагностикой ЭОП, и потому не может быть рекомендованным для ранней клинической диагностики аутоиммунного заболевания орбиты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты статистических исследований раскрывают возможности ранней клинической диагностики субклинических форм ЭОП на основе моносимптомов тиреотоксикоза Мебиуса и Зенгера, их тандема, а также комбинации из симптомов Мебиуса, Зенгера и Дальримпля.

Повышение чувствительности клинического тестирования предполагает применение моносимптомов Мебиуса (83,5%) и Зенгера (66,2%); повышение специфичности связано с одновременным выявлением двух симптомов и/или их комбинации с симптомом Дальримпля.

Наиболее надежным и информативным ранним экспертным диагностическим критерием эндокринной офтальмопатии представляется комбинация симптомов Дальримпля, Зенгера и Мебиуса.

В качестве экспертного клинического диагностического признака моносимптом Дальримпля представляется наименее специфичным (специфичность = 0), он способствует гипердиагностике ЭОП и не может быть рекомендован для ранней клинической диагностики аутоиммунного заболевания орбиты.

Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Brovkina AF [Endocrine ophthalmopathy]. Ehndokrinnaya oftalmopatiya. M.: GEOTAR — MED.2004. (in Russ).
2. Badelon I., Mora S. [Graves' ophthalmopathy] *Rev. Prat.* 2005;55(2):183-186.
3. Melnichenko GA. [Graves' disease and endocrine ophthalmopathy ed. acad. Russian Academy of Sciences and Academy of Medical Sciences Dedov I.I.]. Bolezn Grejvsa I ehndokrinnaya oftalmopatiya. (red. Dedov). 2012; 144p. (in Russ).
4. Y. Hiromatsu. Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history. *Intern Med.* 2014;53:353-360.
5. Bartley G.B. The epidemiology characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1994;477-588.
6. L. Bartalena, V. Fatourechi. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update *J Endocrinol Invest.* 2014;8:691-700.
7. Noth D., Gebauer M., Mtiller B., Biirgi U., Diem P. Graves' ophthalmopathy: natural history and treatment outcomes *Swiss. Med. Wkly.* 2001;603-609.
8. Dedov I.I. [Federal guidelines for the diagnosis and treatment of endocrine ophthalmopathy] *Federalnye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu ehndokrinnnoj oftalmopatii.* [Problems of Endocrinology]. *Problems of endocrinology.* 2015;1:61-74. (in Russ)
9. Prummel MJ, Bakker A., Wiersinga W.M., Baldeschi L., Mourits M.P., Kendall-Taylor P., et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur. J. Endocrinol.* 2003;491-495 p.
10. Bahn R.S. Current Insights into the Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. *Horm Metab Res.* 2015;10:773-778 p.
11. Wiersinga W.M., Kahaly, G.J. Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach — Questions and Answers. Published by S Karger Pub, 2010.
12. Dalrymple J., Pathology of the human eye, London, 1852.
13. Banerzhi A. [Medical statistics in plain language (with English translation. VP Leonov edited)] *Medicinskaya statistika ponyatnym yazykom perevod s angl pod redakciej VP Leonova.* [The practice of medicine, Moscow]. *Prakticheskaya medicina.* Moskva, 2007; 174-175. (in Russ).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лихванцева Вера Геннадьевна — д.м.н., профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация, likhvantseva-4@yandex.ru

Руденко Евгения Александровна — соискатель кафедры глазных и ЛОР-болезней, ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, ул. Высоковольная, 9, г. Рязань, 390024, Российская Федерация, rudenko.evgeniya@ya.ru

Капкова Светлана Георгиевна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО ИПК ФБМА России, ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация, doctor_kapkov@mail.ru

Выгодин Владимир Анатольевич — зав. отделом современных методов статистики, отделение современных методов медицинской статистики ФГБУ «ГНЦ профилактической медицины» Минздрава России, Петроверигский пер., 10, Москва, 101990, Российская Федерация, vladimirvygodin@rambler.ru

ABOUT THE AUTHORS

Likhvantseva Vera G. — MD, professor, Federal institute of the professional development, Federal medical and biological agency, 15, str. Gamalei, Moscow, 123098, Russian Federation, likhvantseva-4@yandex.ru

Rudenko Evgeniya A. — external doctorate student, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Vysokovoltynaya Street, 9, Ryazan, 390024, Russia rudenko.evgeniya@ya.ru

Kapкова Svetlana G — PhD., assistant professor of the Department of Ophthalmology FBMA of Russia, Gamalei st., 15, Moscow, 123098, Russian Federation, doctor_kapkov@mail.ru

Vygodin Vladimir A. — Head of Department modern statistical methods, National Research Center for Preventive Medicine, Petroverigsky per., 10, Moscow, 101990, Russian Federation, vladimirvygodin@rambler.ru