



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.1.015>
УДК 617.7-007.681-073.178-084



Садовская О.П. ✉, Дравица Л.В.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Диагностическая значимость показателей активности процесса и протрузии глазных яблок при прогнозировании развития симптоматической офтальмогипертензии и вторичной глаукомы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, статистическая обработка данных, написание текста, обзор публикаций по теме – Садовская О.П.; концепция и дизайн исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации – Дравица Л.В.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 09.02.2023

Принята: 06.03.2023

Контакты: dr.olgasadovskaya@gmail.com

Резюме

Цель. Оценить диагностическую значимость активности процесса и протрузии глазных яблок в диагностике симптоматической офтальмогипертензии и вторичной глаукомы.

Материалы и методы. Обследовано 175 пациентов (350 глаз и орбит) с различными формами и активностью ЭОП. Из них диагноз впервые выявленной вторичной глаукомы, развившейся на фоне ЭОП, выставлен 30 пациентам (58 глаз и орбит).

Результаты и обсуждение. У пациентов с активным течением процесса установлено, что наличие симптоматической офтальмогипертензии прогнозируется при активности процесса, выше или равной 5 баллам (чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели составили 86,7% и 55,9% соответственно), и при экзофтальме, выше или равном 24 мм (чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели составили 78,3% и 85,3% соответственно) ($p < 0,001$). У пациентов с неактивным течением процесса установлено, что наличие вторичной глаукомы прогнозируется при сохранении активности процесса, выше или равной 2 баллам (чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели составили 55,2% и 73,3% соответственно), и при экзофтальме, выше или равном 21 мм (чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели составили 86,2% и 85,0% соответственно) ($p < 0,001$).

Заключение. Длительное сохранение активности процесса и протрузии глазных яблок является прогностическим маркером развития глаукомы у пациентов с ЭОП.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, экзофтальм, клиническая активность процесса, симптоматическая офтальмогипертензия, вторичная глаукома

Olga P. Sadovskaya ✉, Lydmila V. Dravitsa
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Diagnostic Value of Clinical Activity and Exophthalmus in the Early Diagnosis of Glaucoma in Graves Orbitopathy Patients

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: conception and design of the study, review of publications on the topic of the article, material collection, statistical data processing, text writing, review of publications on the topic – Sadovskaya O.; conception and design of the study, checking critical content, approval of the manuscript for publication – Dravitsa L.

Sources of funding: the study was conducted without sponsorship.

Submitted: 09.02.2023

Accepted: 06.03.2023

Contacts: dr.olgasadovskaya@gmail.com

Abstract

Purpose. To assess the diagnostic value of clinical activity and exophthalmus in the early diagnosis of glaucoma in Graves orbitopathy (GO) patients.

Materials and methods. We examined 175 patients (350 eyes and orbits) with different forms and activity of Graves orbitopathy. In 30 patients (58 eyes and orbits) was diagnosed secondary glaucoma.

Results and discussions. Determined that the prognostic markers of symptomatic ophthalmohypertension in patients with active stage of GO are the clinical activity score ≥ 5 points (sensitivity (Se) and specificity (Sp) 86.7% and 55.9%, respectively) and exophthalmus ≥ 24 mm (sensitivity (Se) and specificity (Sp) 78.3% and 85.3%, respectively) ($p < 0.001$). The prognostic markers of secondary glaucoma in patients with inactive stage of GO are the clinical activity score ≥ 2 points (sensitivity (Se) and specificity (Sp) 55.2% and 73.3%, respectively) and exophthalmus ≥ 21 mm (sensitivity (Se) and specificity (Sp) 86.2% and 85.0%, respectively) ($p < 0.001$).

Conclusion. Long-term preservation of the clinical activity and exophthalmus are prognostic markers for the development of glaucoma in patients with inactive stage of GO.

Keywords: graves orbitopathy, exophthalmus, clinical activity score, symptomatic ophthalmohypertension, secondary glaucoma

■ ВВЕДЕНИЕ

Ранняя диагностика глаукомы остается одним из приоритетных направлений научных исследований современной офтальмологии. Высокая социальная значимость и широкая распространенность глаукомы определяют необходимость поиска и внедрения новых методов ранней диагностики.

Глаукома – это хроническая мультифакториальная патология, в развитии которой принимают участие различные факторы: первичные и вторичные, факторы риска и антириска [1, 2, 15]. Их взаимодействие и формирует этапы патогенеза глаукомы с особенностями ее возникновения и течения [3]. При этом одной из причин развития



глаукомы является эндокринная офтальмопатия (ЭОП), в большинстве случаев ассоциированная с аутоиммунной патологией ЩЖ [4, 5].

Причины повышения уровня внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с ЭОП активно изучаются и в настоящее время. Доказана комбинация местных и системных этиологических факторов, приводящих к повышению уровня ВГД. Известно, что первичным звеном в патогенезе ЭОП является диффузная клеточная инфильтрация лимфоцитами, накопление гликозаминогликанов в интерстициальной ткани наружных мышц глаза, орбитальной клетчатке, что и приводит к увеличению мягкотканного содержимого орбиты и развитию отечного экзофтальма [6, 7, 9]. Увеличение объема экстраокулярных тканей приводит к повышению внутриорбитального давления, смещению глазного яблока кпереди и механическому сдавлению структур глазного яблока, что и является первичным компонентом в развитии офтальмогипертензии [11, 12].

Как известно, ЭОП в своем развитии проходит две фазы. Активная фаза (фаза клеточной инфильтрации) длится от 3–4 месяцев до нескольких лет. В последующем происходит постепенный переход в неактивную фазу, который приводит к фиброзным изменениям со стороны ретробульбарных тканей и формированию стабильного экзофтальма и нарушения подвижности глазных яблок [4]. С целью определения активности аутоиммунного процесса разработана шкала балльной оценки CAS (Clinical activity score), предложенная Mourits M.P. с соавторами в 1989 г., редакция 1997 г. [13, 14]. ЭОП считается неактивной при наличии 1–2 баллов, активной при 3 и более баллах ($CAS \geq 3/7$). При этом активное течение в 3 балла соответствует слабой амплитуде воспаления; CAS от 3 до 5 баллов указывает на умеренное воспаление; CAS более 5 баллов соответствует высокоактивной форме ЭОП. Активное течение аутоиммунного процесса сопряжено с прогрессирующим увеличением экзофтальма и развитием симптоматической офтальмогипертензии [10]. Переход в неактивную фазу процесса с сохранением экзофтальма и формированием фиброзных изменений в ретробульбарных тканях может способствовать развитию вторичной глаукомы.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить диагностическую значимость активности процесса и протрузии глазных яблок в диагностике симптоматической офтальмогипертензии и вторичной глаукомы.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 175 пациентов (350 глаз и орбит) с различными формами и активностью ЭОП. Из них диагноз впервые выявленной вторичной открытоугольной глаукомы, развившейся на фоне ЭОП, выставлен 30 пациентам (58 глаз и орбит).

С учетом полученных функциональных, морфометрических, рентгенологических показателей глаз и орбит пациенты с ЭОП после обследования были разделены на 3 группы.

В I группу (115 пациентов / 230 глаз и орбит) включены пациенты с активным течением ЭОП. В соответствии с классификацией Бровкиной А.Ф. пациенты I группы были разделены на подгруппы: Ia – тиреотоксический экзофтальм, 52 глаза (26 пациентов); Ib – липогенный вариант отечной формы, 36 глаз (18 пациентов);

Ic – смешанный вариант отечной формы, 78 глаз (39 пациентов); Id – миогенный вариант, 64 глаза (32 пациента).

Во II группу (30 пациентов / 58 глаз и орбит) включены пациенты с впервые выявленной вторичной глаукомой, развившейся на фоне ЭОП, с неактивным течением ЭОП.

В качестве группы сравнения (30 пациентов / 60 глаз и орбит) сформирована III группа пациентов с ЭОП в стадии неактивного течения без клинических признаков ПОУГ и ВГ для детальной оценки анатомо-топографических и морфометрических изменений параметров тканей орбиты и глаза у пациентов с ВГ.

Группу контроля (IV) составили 30 человек (60 глаз и орбит), сопоставимых по возрасту и полу, без клинических признаков ЭОП, с нормальным уровнем ВГД, отсутствием в анамнезе глаукомы и без патологических изменений со стороны диска зрительного нерва и макулярной зоны по данным оптической когерентной томографии (ОКТ).

Алгоритм обследования пациентов с ЭОП включал: жалобы, анамнез, визометрию, определение характера зрения, определение объема монокулярных дукций на дуге Ферстера, экзофтальмометрию по Гертелю, тонометрию по Маклакову грузом массой 10 грамм, гониоскопию трехзеркальной линзой Гольдмана, биомикроскопию, офтальмоскопию, ультразвуковое исследование ретробульбарного пространства (OTI-scan US-3300 (Канада)), оптическую когерентную томографию сетчатки (Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss, USA), статическую периметрию (Humphrey Zeiss HFA II 740i (Германия)), пороговая программа SITA-Standart тест 30-2.

Все пациенты консультированы эндокринологом. Диагноз патологии щитовидной железы установлен на основании анамнеза, данных осмотра и уровня гормонов щитовидной железы.

Постановка диагноза ЭОП осуществлялась с учетом клинко-симптоматического, офтальмологического и эндокринологического анамнеза с использованием классификации, предложенной Бровкиной А.Ф. (2006) [8].

Активность ЭОП определялась с помощью шкалы клинической активности CAS (Clinical Activity Score, Mourits et al. в редакции 1997 г.) в баллах для каждой орбиты по семи параметрам: два симптома и пять клинических признаков [14].

После обследования и постановки диагноза из исследования были исключены пациенты с другими формами вторичной глаукомы, пациенты с миопией и гиперметропией средней и высокой степени, пациенты с тяжелым соматическим статусом: сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, инсульт, флеботромбоз); цирроз печени, гепатит, почечная недостаточность, сахарный диабет.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и пакета Statistica 12 (StatSoft, Inc., USA). Количественные данные в группах проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk's W test), данные приведены в виде медианы (Me), первым и третьим квартилями Q25-Q75. Анализ взаимосвязи проводили с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (rs). Критический уровень значимости при проверке статистических теорий принят равным $p < 0,05$. После корреляционного анализа проводили множественный регрессионный анализ и ROC-анализ.



■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованы 175 пациентов с различными формами и активностью ЭОП. Из них диагноз впервые выявленной вторичной глаукомы, развившейся на фоне ЭОП, выставлен 30 пациентам (58 глаз и орбит).

Результаты исследований представлены в виде таблиц с отображением медианы с интерквартильным размахом (верхняя и нижняя квартиль), а также приведены статистический уровень значимости при сравнении контрольной и исследуемой группы и различия в подгруппах (табл. 1).

Для оценки корреляции уровня офтальмотонуса и активности процесса проведен детальный анализ у пациентов с ЭОП группы I (активное течение процесса по шкале CAS ($\geq 3/7$ баллов), а также группы II и III с неактивным течением процесса (1–2 балла).

У пациентов I группы с активным течением процесса установлено наличие заметной положительной корреляции между уровнем офтальмотонуса и активностью процесса ($rs=0,524$; значение корреляции статистически достоверно $p<0,001$) (табл. 2). При оценке зависимости показателей офтальмотонуса и показателя активности процесса у пациентов II и III группы выявлена умеренно положительная связь ($rs=0,32$; значение корреляции статистически достоверно $p<0,001$).

С целью детальной оценки корреляции уровня офтальмотонуса и степени экзофтальма у пациентов с ЭОП также проведена оценка показателей группы I (активное течение процесса по шкале CAS ($\geq 3/7$ баллов), а также группы II и III с неактивным течением процесса (1–2 балла).

Результаты корреляционного анализа установили наличие заметной тесноты прямой связи между уровнем офтальмотонуса и протрузией глазных яблок как у пациентов группы I ($rs=0,6$, $p=0,0$), так и у группы II и III ($rs=0,58$, $p=0,0$).

Учитывая выявленную корреляцию между показателями уровня офтальмотонуса, активностью процесса и экзофтальмом у пациентов исследуемой группы, с целью определения их диагностической ценности в развитии симптоматической

Таблица 1
Общая характеристика обследуемых групп
Table 1
Clinical characteristic of groups

Исследуемый показатель	IV N=60	Ia N=52	Ib N=36	Ic N=78	Id N=64	II N=58	III N=60
Ср. возраст Me [25; 75]	49 [38; 53]	51,5 [45; 58]	52 [45; 56]	49 [38; 56]	52 [45; 59]	55* [62; 64]	54,5* [50; 59]
Экзофтальм, мм Me [25; 75]	15 [14; 16]	18,5 [18; 19]	22* [20; 23,5]	25* [22; 26]	21* [20; 23]	23* [21; 24]	19* [17; 20]
Ср. длительность течения ЭОП, мес. Me [25; 75]	–	5 [4; 6]	6,5 [5; 8]	6 [5; 8]	6 [5; 9]	28 [24; 36]	31,5 [26; 42]
Активность процесса по шкале CAS Me [25; 75]	0 [0; 0]	3* [2; 3]	4* [3; 5]	6* [5; 7]	5* [4; 6]	2 [1; 2]	1 [1; 2]
ВГД, мм рт. ст. Me [25; 75]	19 [18; 20]	20 [19; 22]	23* [21; 24]	27,5* [23; 29]	22* [20,5; 24]	27* [26; 29]	19* [17; 20]

Примечание: * $p<0,05$ – статистическая значимость различий между контрольной и исследуемой группами.

Таблица 2
Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя уровня офталмотонуса и показателя активности процесса по шкале CAS, экзофтальма
Table 2
Correlation between IOP and clinical activity, IOP and exophthalmus

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	rs	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Уровень ВГД – активность по шкале CAS активное течение	0,524	заметная	<0,001*
Уровень ВГД – активность по шкале CAS неактивное течение	0,32	умеренная	<0,001*
Уровень ВГД – экзофтальм активное течение	0,6	заметная	0,0*
Уровень ВГД – экзофтальм неактивное течение	0,58	заметная	0,0*

Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 3
Данные однофакторного логистического регрессионного анализа риска развития симптоматической офтальмогипертензии у пациентов с активным течением ЭОП
Table 3
Results from binary logistic regression model of the risk developing symptomatic ophthalmohypertension in patients with active GO

Показатель	Коэффициент вероятности	Значение Р	Стандартная ошибка
Активность процесса по шкале CAS, баллы Me [25; 75]	0,389	0,0245	0,173
Экзофтальм, мм Me [25; 75]	0,826	<0,0001	0,091

офтальмогипертензии при активной стадии процесса выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ (табл. 3).

Полученные данные свидетельствуют о том, что каждый из приведенных показателей является фактором риска развития симптоматической офтальмогипертензии у пациентов с активным течением процесса.

Для определения диагностической значимости активности процесса по шкале CAS при прогнозировании развития симптоматической офтальмогипертензии применялся метод анализа ROC-кривых.

При оценке зависимости вероятности развития офтальмогипертензии от активности процесса с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 1).

Площадь под ROC-кривой составила $0,753 \pm 0,03$ с 95% ДИ: 0,6–0,8. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение активности процесса в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 5 баллов. Наличие симптоматической офтальмогипертензии прогнозируется при значении, выше или равном 5 баллам. Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели составили 86,7% и 55,9% соответственно.

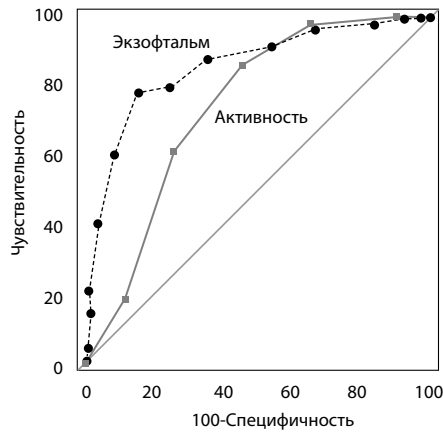


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития офтальмогипертензии от активности процесса и экзофтальма
Fig. 1. Characteristic curve (ROC-curve) of the diagnostic value of developing ophthalmohypertension on the activity of the process and exophthalmos

При оценке зависимости вероятности развития офтальмогипертензии от величины протрузии глазных яблок с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 1).

Площадь под ROC-кривой составила $0,868 \pm 0,03$ с 95% ДИ: 0,8–0,9. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение показателя протрузии глазных яблок в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 24 мм. Наличие офтальмогипертензии прогнозируется при экзофтальме, выше или равном 24 мм. Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели составили 78,3% и 85,3% соответственно.

Также выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ для определения диагностической ценности активности процесса и экзофтальма в развитии ВГ у пациентов с неактивным течением ЭОП (табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют, что каждый из приведенных показателей также является фактором риска развития ВГ.

Таблица 4
Данные однофакторного логистического регрессионного анализа риска развития вторичной глаукомы у пациентов с неактивным течением ЭОП
Table 4
Results from binary logistic regression model of the risk developing secondary glaucoma in patients with inactive GO

Показатель	Коэффициент вероятности	Значение Р	Стандартная ошибка
Активность процесса по шкале CAS, баллы Me [25; 75]	0,977	0,025	0,436
Экзофтальм, мм Me [25; 75]	0,625	<0,0001	0,118

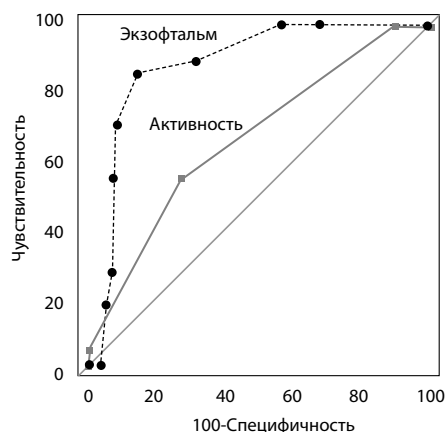


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития вторичной глаукомы от активности процесса и экзофтальма

Fig. 2. Characteristic curve (ROC-curve) of the diagnostic value of activity and exophthalmus in determination of secondary glaucoma in inactive stage of GO

Для определения диагностической значимости активности процесса по шкале CAS при прогнозировании развития ВГ, применялся метод анализа ROC-кривых.

При оценке зависимости вероятности развития ВГ от активности процесса с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 2).

Площадь под ROC-кривой составила $0,672 \pm 0,050$ с 95% ДИ: 0,6–0,8. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение активности процесса в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 2 балла. Наличие ВГ прогнозируется при значении активности процесса, выше или равной 2 баллам. Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели составили 55,2% и 73,3% соответственно.

При оценке зависимости вероятности развития ВГ от величины протрузии глазных яблок с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 2).

Площадь под ROC-кривой составила $0,885 \pm 0,03$ с 95% ДИ: 0,8–0,9. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение протрузии глазных яблок в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 21 мм. Наличие ВГ прогнозируется при значении экзофтальма, выше или равном 21 мм. Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели составили 86,2% и 85,0% соответственно.

■ ВЫВОДЫ

1. Проведенные исследования установили наличие заметной прямой корреляционной связи уровня офтальмотонуса с аутоиммунным воспалением в орбите у пациентов с активным течением ЭОП ($p < 0,05$). Максимальные показатели уровня офтальмотонуса коррелировали с высокоактивным течением процесса по шкале CAS.



2. Наибольшие показатели уровня ВГД, активности и протрузии глазных яблок по данным экзофтальмометрии выявлены у пациентов со смешанным вариантом отечной формы и активным течением процесса (Ic) ($p < 0,05$). Установленная связь позволяет отнести пациентов со смешанным вариантом отечной формы с высокоактивным течением процесса и выраженной степенью экзофтальма в группу риска развития симптоматической офтальмогипертензии.
3. При однофакторном логистическом регрессионном анализе установлено, что активность процесса и экзофтальм являются факторами риска развития симптоматической офтальмогипертензии и ВГ ($p < 0,05$).
4. При проведении ROC-анализа у пациентов с активным течением процесса установлено, что наличие симптоматической офтальмогипертензии прогнозируется при активности процесса, выше или равной 5 баллам (чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели составили 86,7% и 55,9% соответственно), и при экзофтальме, выше или равном 24 мм (чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели составили 78,3% и 85,3% соответственно) ($p < 0,001$).
5. Также при проведении ROC-анализа у пациентов с неактивным течением процесса установлено, что наличие ВГ прогнозируется при сохранении активности процесса, выше или равной 2 баллам (чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели составили 55,2% и 73,3% соответственно), и при экзофтальме, выше или равном 21 мм (чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели составили 86,2% и 85,0% соответственно) ($p < 0,001$).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aleshaev M. *Faktory riska razvitiya pervichnoj otkrytougol'noj glaukomy*. Uchebnoe posobie dlja vrachej. Penza: GOU DPO PIU; 2009. (in Russian)
2. Egorov E., Erichnev V., Onishchenko A., Petrov S. Systemic risk factors for developing of primary open-angle glaucoma. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2018;3:140–145. Available at: <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-3-140-145> (in Russian)
3. Nesterov A. Primary open-angle glaucoma: which concept is more legitimate? *Ophthalmologic vedomosti*. 2008;4:63–67. (in Russian)
4. Brovkina A. *Endocrine ophthalmopathy*. Moscow: Geotar Media. 2004. (in Russian)
5. Likhvantseva V., Korosteleva E., Kovelonova I., Budanov S., Ben Rezh A. Deficiency of eye blood flow as a key factor determining the form of secondary glaucoma in endocrine ophthalmopathy. *Russian Ophthalmological Journal*. 2016;9(3):43–49. doi: 10.1016/0014-4835(92)90793-r
6. Yatsenko O., Tyurin I. X-ray semiotics of endocrine ophthalmopathy. Part 1. Extraocular muscles and orbitalcellular tissue. *Russian Journal of Radiology*. 2016;97(3):133–142. doi: 10.20862/0042-4676-2016-97-3-133-142. (in Russian)
7. Ebner R. Dysthyroid optic neuropathy. *Semin. Ophthalmol*. 2002;17(1):1718–1721.
8. Brovkina A., Stoyukhlna A. Classification of endocrine ophthalmopathy. *Problems of Endocrinology*. 2006;52(5):11–15. doi: 10.14341/probl200652511-15
9. Khong J.J., McNab A.A., Ebeling P.R. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):142–150. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307399
10. Likhvantseva V., Korosteleva E., Rudenko E., Vygodin V. The study of autoimmune orbital inflammation role in the development of ocular hypertension. *National Journal glaucoma*. 2014;13(1):6–12.
11. Bratko G., Trunov A., Chernykh V. Symptomatic ocular hypertension as one of manifestations of severe forms of endocrine ophthalmopathy. *Practical medicine*. 2017;2(9):49–54.
12. Likhvantseva V., Korosteleva E., Kovelonova I., Budanov S., Ben Rezh A. Deficiency of eye blood flow as a key factor determining the form of secondary glaucoma in endocrine ophthalmopathy. *Russian Ophthalmological Journal*. 2016;9(3):43–49. doi: 10.1016/0014-4835(92)90793-r
13. Mourits M.P., Koornneef L., Wiersinga W.M., Prummel M.F., Berghout A., van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol*. 1989;73:639–644. doi: 10.1136/bjo.73.8.639
14. Mourits M.P., Prummel M.F., Wiersinga W.M., Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(1):9–14. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.2331047.x
15. Leske M.C., Wu S.Y., Hennis A. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008;115:85–93. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.017>