



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.2.016>



Исмаилова Д.С.¹ ✉, Абрамова Ю.В.¹, Новиков П.И.², Груша Я.О.^{1,3}, Лазарчук А.В.²

¹ Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва, Россия

² Университетская клиническая больница № 3 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

Методика ранней диагностики рецидивов у пациентов с поражением орбиты при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Абрамова Ю.В. на данный момент является сотрудником фармацевтической фирмы Novartis.

Подана: 27.04.2023

Принята: 15.05.2023

Контакты: d_ismailova@bk.ru

Резюме

Одним из решающих факторов для оценки эффективности лечения и профилактики рецидивов орбитального воспаления при ГПА является определение активности заболевания.

Цель. Разработка адекватной методики оценки активности поражения орбиты при ГПА.

Материалы и методы. 74 пациента с вовлечением орбиты при ГПА вошли в исследование. Среди них было 23 мужчины (31%) и 51 женщина (69%), соотношение мужчин и женщин составило 1:2,2. Срок наблюдения составил от 11 до 90 месяцев (медиана 45 мес.).

Результаты. Результаты корреляционного анализа показали сильную корреляционную связь периорбитального отека ($r=0,94$, $p=0$), орбитальных болей ($r=0,79$, $p=0$) и увеличения экзофтальма на 2 мм и более ($r=0,85$, $p=0$) с активностью воспаления. Гиперемия кожи век ($r=0,61$, $p=0$) и конъюнктивы ($r=0,45$, $p=0$), увеличение угла косоглазия более чем на 8° ($r=0,33$, $p=0$), увеличение площади бинокулярного двоения ($r=0,57$, $p=0$), ограничение подвижности глазного яблока ($r=0,55$, $p=0$) продемонстрировали корреляционную связь средней силы. Слабая корреляционная связь отмечена для увеличения области костной деструкции по данным КТ ($r=0,25$, $p=0,002$). Полученные данные позволили разработать шкалу для оценки клинической активности орбитального воспаления при ГПА.

Заключение. Разработанная шкала может успешно применяться для оценки активности орбитального воспаления при ГПА, что позволит планировать режим иммуносупрессивного лечения и осуществлять профилактику рецидивов, особенно при локальных (орбитальное воспаление) вариантах заболевания.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), поражение орбиты, глазные проявления, активность воспаления

Dilyara S. Ismailova¹ ✉, Julia V. Abramova¹, Pavel I. Novikov², Yaroslav O. Grusha^{1,3}, Arina V. Lazarchuk²

¹ Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, University Clinical Hospital № 3, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Method of Early Diagnosis in Patients with Orbital Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors were equally involved in data collection, analysis, and interpretation.

Julia V. Abramova is currently an employee of the pharmaceutical company Novartis.

Submitted: 27.04.2023

Accepted: 15.05.2023

Contacts: d_ismailova@bk.ru

Abstract

The estimation of inflammation activity in patients with GPA sometimes critical for treatment strategy and assessment of treatment efficacy.

Purpose. To work out clinical activity score that would be a reliable tool to follow the dynamics of orbital GPA.

Materials and methods. 74 patients with orbital GPA were enrolled into the study, 31.1% males (23/74) and 68.9% (51/74) females. Median age was 53 years (from 21 till 82). Median follow-up was 45 months (from 11 till 90 months).

Results. Strong correlation with disease activity was revealed for periorbital oedema, orbital pain and proptosis. Moderate correlation was found for periocular hyperemia, eye redness, squint, double-vision and ocular motility restriction. Progression of orbital mass or bone destruction showed weak correlation. Clinical activity score for orbital GPA was worked out based on obtained data.

Conclusion. Proposed scoring system may be used to follow orbital inflammation activity in patients with GPA that would allow to plan immunosuppressive treatment and to prevent recurrences especially in local (orbital) disease.

Keywords: granulomatosis with Polyangiitis, orbital disease, ophthalmic manifestations, inflammation activity

■ ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее частых глазных проявлений гранулематоза с полиангиитом (ГПА) является поражение орбиты. По данным литературы, оно встречается у 5–30,6% пациентов, что ставит его на второе место после склерита и/или эписклерита среди всех глазных проявлений [1–8]. В зависимости от локализации воспалительного процесса в орбите выделяют три варианта поражения: объемное воспалительное образование орбиты (орбитальная жировая клетчатка), дакриoadенит (слезная железа), миозит (экстраокулярные мышцы) [9, 10]. Эти проявления различаются по клиническому течению и влиянию на прогноз заболевания [9, 10].



Для планирования тактики ведения пациентов с ГПА одним из решающих факторов, позволяющих оценивать эффективность лечения, является определение активности заболевания. Именно определение степени активности воспаления позволяет своевременно диагностировать обострение и рецидивы заболевания, оценивать прогноз и эффективность лечения, а также подбирать режим иммуносупрессивной терапии [11]. Шкала активности BVAS (the Birmingham Vasculitis Activity Score) является общепринятой методикой оценки активности воспаления при ГПА [12]. Она состоит из 9 секций, в каждую из которых включено по 2–6 симптомов вовлечения той или иной системы. При использовании этой шкалы учитывают те симптомы, причиной которых является непосредственно васкулит и которые присутствуют на момент осмотра или появились/спрогрессировали в течение последнего месяца.

Данная шкала является «золотым стандартом» для оценки активности ГПА, используется в клинических исследованиях и в практической деятельности [13]. Однако в настоящее время все возрастающая распространенность локальных вариантов заболевания существенно ограничивает применение этой шкалы для адекватной оценки активности воспаления при ГПА. Это привело к тому, что врачи узких специальностей разрабатывают собственные шкалы для определения активности при небольшом количестве пораженных органов. Отоларингологи, например, разработали подобную шкалу для оценки активности поражения лор-органов при ГПА [14]. Эта шкала показала более высокую специфичность и чувствительность по сравнению с соответствующим разделом BVAS.

Для определения активности поражения органа зрения в BVAS предложено оценивать 5 симптомов в разделе «Слизистые оболочки и орган зрения»: конъюнктивит/эписклерит, ретробульбарное новообразование / экзофтальм, увеит, склерит, экссудаты/кровоизлияния в сетчатку. Очевидно, что при поражении органа зрения, особенно в случае локального варианта заболевания с поражением орбиты, данная шкала является крайне неинформативной и не может использоваться в качестве адекватного способа оценки активности воспаления.

Таким образом, определение активности заболевания у пациентов с поражением орбиты при ГПА представляет неразрешенную диагностическую проблему, поскольку применение стандартной шкалы BVAS не является достаточным.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка адекватной методики оценки активности поражения орбиты при ГПА.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты, которые были включены в исследование, имели установленный диагноз ГПА на основании клинических, лабораторных и патоморфологических данных. Диагноз во всех случаях соответствовал классификационному алгоритму ЕМА [15] и определению, принятому на конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. [16].

Все пациенты проходили лечение в ревматологическом отделении Университетской клинической больницы № 3 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова и ФГБНУ «НИИ глазных болезней».

Стандартный офтальмологический осмотр включал определение остроты зрения, величины внутриглазного давления, границ поля зрения, биомикроскопию и офтальмоскопию. Специальные методы обследования включали исследование

подвижности глазного яблока, экзофтальмометрию, при вовлечении зрительного нерва – пороговую компьютерную периметрию. Кроме того, дополнительно проводили диагностическое промывание слезных путей, КТ и/или МРТ орбит. В качестве «золотого стандарта» определения активности орбитального воспаления использовали заключение опытного специалиста, основанное на данных клинического офтальмологического обследования.

Статистический анализ: проводили подсчет критериев и параметров в программе PASW Statistics 18 (SPSS an IBM Company). Силу связи оценивали при помощи коэффициента корреляции Спирмена, чувствительность и специфичность оценивали при помощи ROC-анализа.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошли 74 пациента с вовлечением орбиты при ГПА. Среди них было 23 мужчины (31%) и 51 женщина (69%), соотношение мужчин и женщин составило 1:2,2. Срок наблюдения составил от 11 до 90 месяцев (медиана 45 месяцев). У 63,5% (47/74) пациентов наблюдался локальный вариант заболевания, у 36,4% (27/74) – системный. Диагноз был морфологически подтвержден у 75% пациентов (53/71).

В дальнейшее исследование активности орбитального воспаления был включен 71 пациент. Трое пациентов не вошли в исследование из-за отсутствия достаточного количества данных.

Тщательно проанализировав клинические проявления поражения орбиты при ГПА, мы отобрали следующие симптомы для определения активности орбитального воспаления: периорбитальный отек, гиперемия кожи век, спонтанная боль в области орбиты, экзофтальм, хемоз, гиперемия конъюнктивы, косоглазие, ограничение подвижности глаза, бинокулярное двоение, наличие псевдоопухоли и/или костной деструкции по данным КТ орбит. Экзофтальм, косоглазие, бинокулярное двоение, ограничение подвижности глазного яблока, наличие псевдоопухоли и/или костной деструкции по данным КТ оценивались в динамике за последний месяц. Увеличение экзофтальма на 2 мм и более считали положительным, увеличение угла косоглазия и уменьшение подвижности глаза на 8° и более были для этих показателей диагностически значимыми.

Оценка достоверности различий в зависимости от фазы заболевания проводилась при помощи сопряженных таблиц, для оценки достоверности различий использовали точное решение Фишера. Для определения силы различий определены относительные риски. В результате проведенных однофакторного и многофакторного анализов было показано достоверное различие в зависимости от активности заболевания по всем признакам, кроме хемоза (табл. 1, 2).

Результаты корреляционного анализа (рис. 1) показали сильную корреляционную связь периорбитального отека ($r=0,94$, $p=0$), орбитальных болей ($r=0,79$, $p=0$) и увеличения экзофтальма на 2 мм и более ($r=0,85$, $p=0$) с активностью воспаления. Гиперемия кожи век ($r=0,61$, $p=0$) и конъюнктивы ($r=0,45$, $p=0$), увеличение угла косоглазия более чем на 8° ($r=0,33$, $p=0$), увеличение площади бинокулярного двоения ($r=0,57$, $p=0$), ограничение подвижности глазного яблока ($r=0,55$, $p=0$) продемонстрировали корреляционную связь средней силы. Слабая корреляционная связь отмечена для увеличения области костной деструкции по данным КТ ($r=0,25$, $p=0,002$).



Таблица 1
Результаты однофакторного анализа различий в группах 1 и 2 в зависимости от фазы заболевания
Table 1
Univariate analysis of differences between groups 1 and 2 results, depending on the frequency of diseases

Признак		Активная фаза	Фаза ремиссии	Значение p (точное решение Фишера)
Периорбитальный отек	+	69	2	0,000
	–	2	69	
Гиперемия кожи век	+	42	2	0,000
	–	29	69	
Орбитальные боли	+	57	2	0,000
	–	14	69	
Увеличение экзофтальма на 2 мм и более	+	61	1	0,000
	–	10	70	
Гиперемия конъюнктивы	+	28	2	0,000
	–	43	69	
Хемоз	+	6	2	0,137
	–	65	69	
Увеличение угла косоглазия более чем на 8 градусов	+	16	1	0,000
	–	55	70	
Увеличение площади бинокулярного двоения	+	37	1	0,000
	–	34	70	
Ограничение подвижности глаза более чем на 8 градусов	+	37	2	0,000
	–	34	69	
Увеличение области костной деструкции по данным КТ	+	13	2	0,002
	–	58	69	

Таблица 2
Результаты многофакторного анализа различий в группах 1 и 2 в зависимости от фазы заболевания
Table 2
Multivariate analysis of differences in groups 1 and 2 results, depending on the phase of the disease

Признак	RR	Нижняя доверит. граница	Верхняя доверит. граница
Периорбитальный отек	34,500	8,794	135,342
Гиперемия кожи век	3,226	2,361	4,407
Орбитальные боли	5,728	3,544	9,256
Увеличение экзофтальма на 2 мм и более	7,871	4,404	14,067
Гиперемия конъюнктивы	2,431	1,887	3,132
Хемоз	1,546	0,999	2,392
Увеличение угла косоглазия более чем на 8°	2,139	1,698	2,694
Увеличение площади бинокулярного двоения	2,978	2,249	3,943
Ограничение подвижности глаза более чем на 8°	2,874	2,162	3,820
Увеличение области костной деструкции по данным КТ	1,898	1,442	2,497

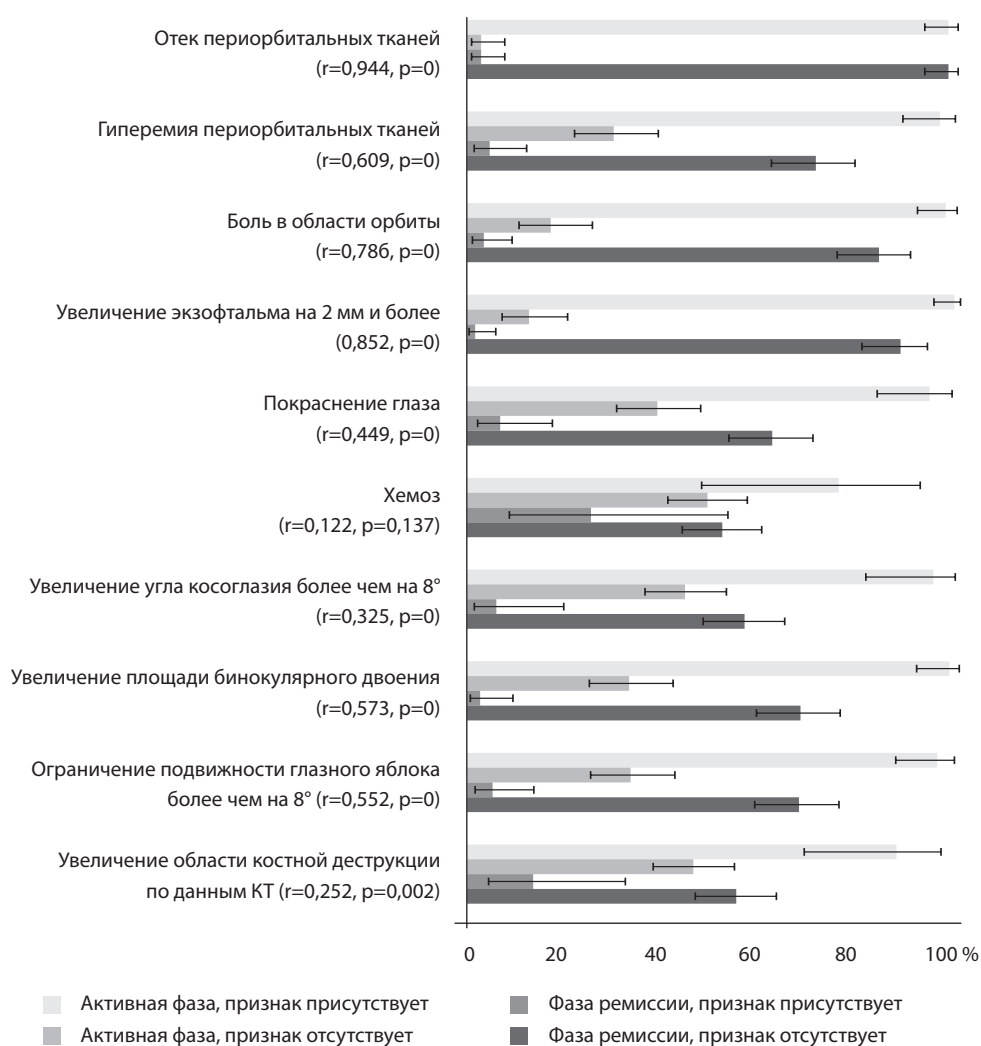


Рис. 1. Результаты корреляционного анализа
Fig. 1. Correlation analysis results

Весовые коэффициенты симптомов, полученные при проведении многофакторного регрессионного анализа, представлены в табл. 3.

Таким образом, получена следующая формула расчета прогноза активности:

Прогнозируемая активность = $0,026 + 0,6 \times \text{периорбитальный отек} + 0,045 \times \text{гиперемия кожи век} + 0,116 \times \text{орбитальные боли} + 0,251 \times \text{увеличение экзофтальма на 2 мм и более} + 0,028 \times \text{гиперемия конъюнктивы} + 0,016 \times \text{увеличение угла косоглазия более чем на } 8^\circ + 0,025 \times \text{увеличение площади бинокулярного двоения} + 0,028 \times \text{ограничение подвижности глазного яблока более чем на } 8^\circ + 0,107 \times \text{увеличение области костной деструкции по данным КТ}$.

Таблица 3
Весовые коэффициенты симптомов при многофакторном регрессионном анализе
Table 3
Symptoms' weighting factors in multivariate regression analysis

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты
	В	Стд. ошибка	Бета
Константа	,026	,020	
Периорбитальный отек	,600	,053	,600
Гиперемия кожи век	,045	,035	,042
Орбитальные боли	,116	,041	,114
Увеличение экзофтальма на 2 мм и более	,251	,048	,249
Гиперемия конъюнктивы	,028	,035	,023
Увеличение угла косоглазия более чем на 8°	,016	,047	,010
Увеличение площади бинокулярного двоения	-,025	,069	-,022
Ограничение подвижности глаза более чем на 8°	,028	,068	,025
Увеличение области костной деструкции по данным КТ	,107	,045	,066

Для оценки точности предложенного метода прогнозирования активности проведен ROC-анализ (рис. 2). Площадь под ROC-кривой составила 0,998, что свидетельствует об очень высокой точности прогноза.

Полученные данные позволили разработать шкалу для оценки клинической активности орбитального воспаления при ГПА (табл. 4). Наиболее значимые симптомы (периорбитальный отек, орбитальный отек, увеличение экзофтальма) при наличии оценивались в 2 балла, остальные признаки в 1 балл.

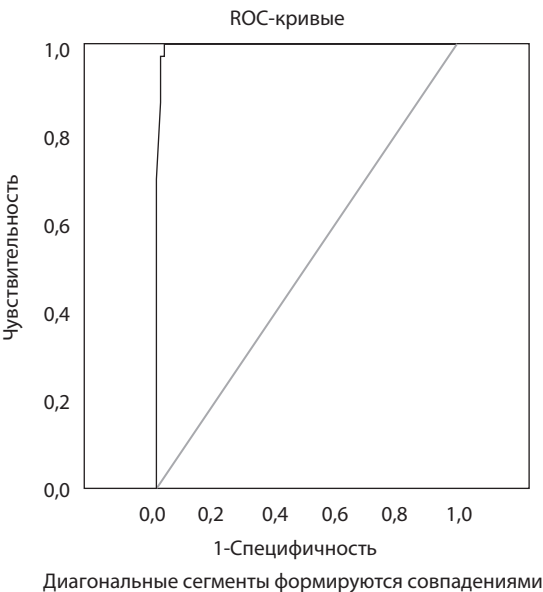


Рис. 2. ROC-кривая соотношения чувствительность/специфичность
Fig. 2. ROC-curve sensitivity/specificity assessment

Таблица 4
Шкала оценки активности воспалительного процесса в орбите
Table 4
Orbital inflammatory activity scale

Признак	Балл
Периорбитальный отек	2
Гиперемия кожи век	1
Орбитальные боли	2
Увеличение экзофтальма на 2 мм и более	2
Гиперемия конъюнктивы	1
Увеличение угла косоглазия более чем на 8°	1
Увеличение площади бинокулярного двоения	1
Ограничение подвижности глаза более чем на 8°	1
Увеличение области костной деструкции по данным КТ	1
Максимальный балл	12

Предложенная шкала активности орбитального воспаления при ГПА может применяться для оценки эффективности лечения и своевременной диагностики рецидивов заболевания.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Особое внимание среди всех офтальмологических проявлений ГПА уделяется поражению орбиты как одному из самых частых глазных проявлений, которое потенциально может приводить к необратимому снижению зрения вплоть до полной его потери. Благодаря внедрению в практику новых иммуносупрессивных препаратов прогноз для пациентов с ГПА стал значительно более благоприятным. Кроме того, немаловажным фактором явилась разработка индекса активности васкулита, который позволил оценивать клиническую активность заболевания, подбирать адекватный режим иммуносупрессивной терапии, а также оценивать эффективность лечения. Поражение орбиты зачастую является ведущим проявлением заболевания, и именно оценка активности воспаления в орбите в таких случаях является основным критерием оценки течения заболевания и эффективности лечения. Шкала BVAS не позволяет в полной мере оценить активность воспаления в орбите, поскольку в ней учтены лишь 2 признака (экзофтальм и воспаление), свидетельствующих об активности заболевания [11].

При изучении литературных данных не было найдено работ, посвященных оценке активности орбитального воспаления при ГПА и разработке соответствующей шкалы. При данной патологии активность воспаления оценивали эксперты, исходя из клинических проявлений [17]. Из всех воспалительных заболеваний орбиты такая шкала (Clinical Activity Score) разработана и успешно применяется лишь для эндокринной офтальмопатии [18]. Данная шкала была взята за основу в данном исследовании, однако в нее были внесены ряд изменений в соответствии с особенностями клинических проявлений поражения орбиты при ГПА.

В данном исследовании впервые разработана шкала для оценки воспаления в орбите при ГПА. Нами были изучены все симптомы вовлечения орбиты в патологический процесс при ГПА, проведены многофакторный регрессионный



и корреляционный анализы для определения их значимости, а также построена ROC-кривая для оценки чувствительности и специфичности метода. Следующие симптомы были включены в статистический анализ данных: периорбитальный отек, гиперемия кожи век, спонтанные орбитальные боли, экзофтальм, покраснение конъюнктивы, хемоз, косоглазие, бинокулярное двоение, ограничение подвижности глаза, наличие псевдоопухоли орбиты и/или костной деструкции по данным КТ. Наибольшую значимость, по данным обоих видов статистического анализа, показали такие симптомы, как периорбитальный отек и боли, а также экзофтальм. Именно эти признаки являются наиболее чувствительными при определении активности воспаления в орбите. Остальные симптомы, кроме хемоза, также показали достоверную связь с активностью заболевания, однако не такую сильную. Мы включили все эти признаки в итоговую шкалу активности воспаления в орбите при ГПА.

Слабой стороной этого исследования является отсутствие валидирования разработанной шкалы. Это связано с отсутствием «золотого стандарта» и невозможностью получения приемлемых данных при использовании шкалы BVAS при локальных вариантах заболевания, когда поражение орбиты было ведущим проявлением. «Золотым стандартом» определения активности воспаления в орбите в нашем исследовании было заключение эксперта.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашему мнению, разработанная шкала может успешно применяться для оценки активности орбитального воспаления при ГПА, что позволит планировать режим иммуносупрессивного лечения и осуществлять профилактику рецидивов, особенно при локальных (орбитальное воспаление) вариантах заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rothschild P.R., Pagnoux C., Seror R., Brézin A.P., Delair E., Guillevin L. Ophthalmologic manifestations of systemic necrotizing vasculitides at diagnosis: a retrospective study of 1286 patients and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;42(5):507–14. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.08.003
2. Anderson G., Coles E.T., Crane M., Douglas A.C., Gibbs A.R., Geddes D.M., Peel E.T., Wood J.B. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1910. *Q J Med.* 1992;83(302):427–38.
3. Fauci A.S., Haynes B.F., Katz P., Wolff S.M. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983;98:76–85. doi: 10.7326/0003-4819-98-1-76
4. Jiang B., Zhao Y.Y., Wei S.H. Granulomatosis with polyangiitis: the relationship between ocular and nasal disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013;21(2):115–8. doi: 10.3109/09273948.2012.747618
5. Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y., Hallahan C.W., Lebovics R.S., Travis W.D., Rottem M., Fauci A.S. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116(6):488–98. doi: 10.7326/0003-4819-116-6-488
6. Holle J.U., Voigt C., Both M., Holl-Ulrich K., Nolle B., Laudien M., Moosig F., Gross W.L. Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(5):875–82. doi: 10.1093/rheumatology/kes382
7. Kiseleva T., Polunina A. Ophthalmologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Vestn Oftalmol.* 2008;124(1):53–6. (in Russian)
8. Bullen C.L., Liesegang T.J., McDonald T.J., DeRemee R.A. Ocular complications of Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology.* 1983;90(3):279–90.
9. Ismailova D., Abramova J., Novikov P., Grusha Y. Clinical features of different orbital manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(9):1751–1756. doi: 10.1007/s00417-018-4014-9
10. Ismailova D., Abramova J., Novikov P., Grusha Y., Danilov S. Clinical manifestations of orbital lesion in granulomatosis with polyangiitis. *Vestnik Oftalmologii.* 2018;134(5):178–185. doi: 10.17116/oftalma2018134051178. (in Russian)
11. Beketova T., Nasonov E., Semenkova E., Kozlovskaya L., Aleksandrova E., Tishchenko V., Samsonov M., Baranov A. Immunological methods for assessing the activity of necrotizing vasculitis (Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis) with kidney involvement. *Terapevticheskii Arkhiv.* 1996;68(6):50–52. (in Russian)
12. Lughmani R.A., Bacon P.A., Moots R.J., Janssen B.A., Pall A., Emery P., Savage C., Adu D. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM.* 1994;87(11):671–8.

13. Hellmich B., Flossmann O., Gross W.L., Bacon P., Cohen-Tervaert J.W., Guillevin L., Jayne D., Mahr A., Merkel P.A., Raspe H., Scott D.G., Witter J., Yazici H., Luqmani R.A. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(5):605–17. Epub 2006 Dec 14.
14. Del Pero M.M., Chaudhry A., Rasmussen N., Jani P., Jayne D. A disease activity score for ENT involvement in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Laryngoscope.* 2013;123(3):622–8. doi: 10.1002/lary.23737
15. Watts R., Lane S., Hanslik T. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:222–7. doi: 10.1136/ard.2006.054593
16. Jennette J., Falk R., Bacon P. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1–11. doi: 10.1002/art.37715
17. Joshi L., Tanna A., McAdoo S.P., Medjeral-Thomas N., Taylor S.R., Sandhu G., Tarzi R.M., Pusey C.D., Lightman S. Long-term Outcomes of Rituximab Therapy in Ocular Granulomatosis with Polyangiitis: Impact on Localized and Nonlocalized Disease. *Ophthalmology.* 2015;122(6):1262–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.016
18. 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
19. Abramova Yu. *Clinical features and new opportunities for the treatment of ophthalmic manifestations of granulomatosis with polyangiitis* (PhD Thesis). 2017.