

doi : 10.52485/19986173_2022_4_122

УДК 617.7-007.681-021.7

Таскина Е.С., Харинцева С.В., Просекина Е.В.

**МЕДИКАМЕНТОЗНО-ИНДУЦИРОВАННАЯ (СТЕРОИДНАЯ)
ОФТАЛЬМОГИПЕРТЕНЗИЯ И ГЛАУКОМА**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. Актуальность проблемы развития медикаментозно-индуцированной (стероидной) офтальмогипертензии и глаукомы обусловлена широким назначением глюкокортикоидов в лечении офтальмологических и системных заболеваний. Внутриглазное давление может повышаться при различных путях введения глюкокортикоидов, в разные сроки лечения, а также способно самостоятельно купироваться после отмены данных лекарственных средств. При длительном бесконтрольном назначении глюкокортикоидов возможно стойкое морфологическое поражение зрительного нерва с периметрическими потерями. В обзоре литературы представлены факторы риска, механизмы нарушения гидродинамики глаза, особенности клинического течения и принципы терапии вторичной стероидной офтальмогипертензии и глаукомы.

Ключевые слова. Глюкокортикоиды, офтальмогипертензия, стероидная глаукома, факторы риска, патогенез, диагностика, лечение.

Taskina E.S., Kharintseva S.V., Prosekina E.V.

DRUG-INDUCED (STEROID) GLAUCOMA AND OPHTHALMIC HYPERTENSION*Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 6720000*

Abstract. Drug-induced (steroid) ophthalmohypertension and glaucoma is an actual problem due to the widespread use of glucocorticoids in treatment of various ocular and systemic diseases. Intraocular pressure may increase with different routes of glucocorticoid administration, at different times of treatment and can also stop on its own after discontinuation of these drugs. Prolonged uncontrolled glucocorticoid administration may cause persistent morphological optic nerve damage with perimetric loss. The literature review presents risk factors, mechanisms of eye hydrodynamic disturbances, clinical course features and principles of secondary steroid ophthalmohypertension and glaucoma treatment.

Keywords. Glucocorticoids, ophthalmohypertension, steroid-induced glaucoma, risk factors, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Глюкокортикоиды (ГК) – стероидные гормоны, продуцируемые корой надпочечников. Данные препараты обладают разносторонним действием на организм, многие механизмы которого не в полной мере изучены. Высокая биологическая активность выражается в мощном противовоспалительном, противоотечном, иммунодепрессивном, десенсибилизирующем и противошоковом эффектах, что позволяет использовать их в наиболее тяжелых клинических ситуациях [1, 2]. Тем не менее, эффективность и безопасность применения ГК остаются актуальной и дискуссионной темой [2, 3].

Учитывая широкое применение ГК, существует достаточно много путей их введения: внутривенно (в том числе в больших дозах – пульс-терапия), per os, ингаляционно, интра- и периартикулярно, в виде эндоназального электрофореза, местного дерматологического применения. В офтальмологии ГК используются в виде инстилляций, интравитреально, субконъюнктивально, ретробульбарно, а также периорбитально [4].

Фармакокинетику ГК определяют особенности химического строения. Сукцинаты и фосфаты обладают липофобными свойствами и имеют кратковременный эффект, ацетаты – липофильны с пролонгированным действием, галогенизированные (фторированные) формы характеризуются высокой противовоспалительной активностью [4]. Синтетические формы ГК более активные и назначаются в меньших дозировках, чем природные. Кроме того, ГК классифицируют по периоду полувыведения на короткие (кортизон, кортизол), средние

(преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон) и длительно действующие (дексаметазон и бетаметазон) [3].

С одной стороны, ГК обладают мощной терапевтической активностью, а с другой – имеют различные побочные эффекты, поэтому назначаются тогда, когда исчерпаны возможности терапии другими лекарственными средствами. К системным побочным эффектам относится развитие гипергликемии, глюкозурии («стероидный диабет»), язвы желудка, диспепсии, панкреатита, остеопороза, миопатии, атрофии скелетных мышц, артериальной гипертензии, аритмии, миокардиодистрофии, липодистрофии, гиперкоагуляции, иммуносупрессии, изменение психики (депрессия, паранойя) и другие. К офтальмологическим осложнениям применения ГК относятся: реактивация инфекции, трофические поражения роговицы, мидриаз, птоз, расстройства аккомодации, застойные диски зрительных нервов, аллергические конъюнктивиты и кератиты, проптоз, фиброз экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки, субатрофия орбитальной клетчатки, помутнения стекловидного тела, стероидная катаракта (субкапсулярная), офтальмогипертензия, глаукома [1, 3, 4, 5].

Одним из наиболее частых осложнений, не зависящим от путей введения ГК, является медикаментозно-индуцированная (стероидная) офтальмогипертензия и глаукома [5]. В 1950 г. McLean J.M. впервые описал случай повышения внутриглазного давления (ВГД), связанного с системным приемом адренокортикотропного гормона [6]. Четыре года спустя появилось первое сообщение о случае повышения ВГД у пациента после местного применения кортикостероидов [7]. С этого времени стали активно публиковаться исследования, подтверждающие связь между повышением ВГД и различными способами применения ГК – per os, внутривенном, субконъюнктивальном, периокулярном, интравитреальном путях введения, местном дерматологическом применении, инстилляции, а также при проведении ингаляции и эндоназального электрофореза [1, 5].

Факторы риска. По данным литературы, наиболее распространенными факторами риска развития медикаментозно-индуцированной офтальмогипертензии и глаукомы являются: возраст (дети), первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), синдром пигментной дисперсии, исходное значение внутриглазного давления (ВГД) ≥ 15 мм рт. ст., высокая миопия, сахарный диабет, заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит), эндогенный гиперкортизолизм [1, 8, 9].

Дозозависимая глазная гипертензивная реакция возникает чаще, тяжелее и быстрее у пациентов молодого возраста, чем у пожилых [1, 5]. Согласно результатам исследования Choi W. и соавторов, частота неблагоприятного повышения ВГД после применения топических стероидов была значительно ниже у пожилых, чем у более молодых пациентов (менее 51 года) [10]. У детей наблюдается увеличенный «стероидный ответ» более чем в 60% случаев, который характеризуется более ранним повышением ВГД, развитием и прогрессией глаукоматозной атрофии зрительного нерва. Причиной этого в настоящее время считается структурная и функциональная незрелость трабекулярной сети в возрасте до 8 лет после рождения [9, 11, 12].

Исследования Gupta S. и соавторов продемонстрировали, что при длительном (более года) лечении топическими ГК весеннего кератоконъюнктивита глаукоматозная нейропатия зрительного нерва была причиной слепоты у 37,3% (22/59) и слабовидения у 23,7% (14/59) детей [11]. Lam D.S.C. с соавторами изучали глазную гипертензию и противовоспалительную реакцию на двух различных режимах дозирования глазных капель 0,1% дексаметазона (4 раза в день (группа А) или два раза в день (группа В) в течение 4 недель) у китайских детей, перенесших операцию по поводу косоглазия. ВГД контролировалось в течение 8 недель. ВГД значительно увеличилось через 4 недели в обеих группах по сравнению с дооперационными значениями. Пиковое ВГД колебалось от 14,0 до 50,3 мм рт. ст. в группе А и 11,0–41,3 мм рт. ст. в группе В. При этом не было существенной разницы в воспалительной реакции глаз между двумя группами. Исходя из полученных данных, авторами было рекомендовано уменьшить кратность инстилляций 0,1% дексаметазона до 2 раз в день без потери эффективности

противовоспалительного эффекта с целью уменьшения риска развития глазной офтальмогипертензии [12].

Armary M.F. показал, что у трети пациентов с подозрением на глаукому и более чем у 90% пациентов с ПОУГ наблюдалось повышение ВГД на 6 мм рт. ст. или более после 4 недель лечения 0,1% глазными каплями дексаметазона. [13]. Остается неизученным, почему частота ответа на ГК среди пациентов с глаукомой выше, чем в общей популяции. Одной из возможных причин может выступать различная экспрессия α и β изоформ глюкокортикоидного рецептора (glucocorticoid receptor – GR- α и GR- β). Установлено, что уровень экспрессии GR- β ниже в трабекуле у пациентов с глаукомой, по сравнению со здоровыми людьми [14].

Также отмечается повышение риска развития глазной офтальмогипертензии у пациентов с заболеваниями соединительной ткани, причем у мужчин он выше, чем у женщин. Помимо этого в группу риска повышенного «стероидного ответа» входят пациенты с сахарным диабетом 1 типа и высокой миопией [1].

Патогенез. В настоящее время описаны два основных пути реализации противовоспалительного и иммуносупрессивного эффектов ГК: геномный и негеномный [2, 15, 16, 17, 18]. Геномный путь возникает не ранее 30 минут после введения ГК и опосредуется α изоформой глюкокортикоидного рецептора (glucocorticoid receptor α – GR- α), который является лиганд-зависимым фактором транскрипции, изменяющий экспрессию генов трабекулярной сети. Как правило, белки, которые связываются с GR, представляют собой факторы транскрипции, ферменты, модуляторы хроматина, коактиваторы, корепрессоры и белки-кошапероны. При формировании гормонорецепторного комплекса происходит активация внутриклеточных сигнальных путей от мембраны к ядру с индукцией транскрипции генов-мишеней. Регулируя синтез белка, а также активность цитокинов, интерлейкиной и молекул адгезии, ГК способны угнетать иммуновоспалительный ответ [17, 18, 19]. Также есть данные о роли GR- β как о прямом антагонисте GR- α . При патологической сверхэкспрессии GR- β возможно развитие толерантности к ГК [2].

Негеномный эффект развивается практически в момент введения ГК в высоких дозах. GR-независимые противовоспалительные эффекты изучены не в полной мере [17]. По своему химическому строению ГК обладают высокой липофильностью и склонны накапливаться в липидных мембранах. Следовательно, они могут изменять текучесть мембраны и влиять на функцию ионных каналов и рецепторных белков [2, 15]. В иммунных клетках взаимодействие ГК с плазматическими мембранами приводит к быстрому снижению циркуляции кальция и натрия через мембраны, что, как считается, способствует иммуносупрессии и уменьшению воспаления. [16] При прямом взаимодействии ГК со стероидоселективными мембранными рецепторами происходит стабилизация клеточных мембран, угнетение фагоцитарной активности мононуклерных клеток, торможение миграции лейкоцитов, ингибирование активности моноцитов, нейтрофилов, макрофагов и фибробластов, подавление продукции АТФ, синтеза основных цитокинов, миграции, фагоцитоза, процессинга и презентации антигенов [2, 18].

Трабекулярная сеть представляет собой небольшую фильтроподобную ткань, состоящую из клеток с ситообразным внеклеточным матриксом, который поддерживает нормальное ВГД за счет регулирования сопротивления оттоку водянистой влаги. ГК вызывают физические и механические изменения в микроструктуре трабекулы, что приводит к повышению ВГД [20].

Было предложено множество механизмов для объяснения повышенного ВГД в ответ на ГК. По одной из гипотез, стероидная офтальмогипертензия возникает в результате повышения сопротивления оттоку внутриглазной жидкости [21, 22]. Выделяют три основных точки приложения ГК: прямое физическое и механическое воздействие на микроструктуры трабекулярной сети, увеличение синтеза различных субстанций в трабекулярной сети, а также ингибирование протеаз и фагоцитоза эндотелиальными клетками трабекулы [20, 22].

ГК изменяют клеточные функции трабекулярной сети, включая увеличение размеров клеток и ядер, ингибирование пролиферации, миграции и фагоцитоза клеток, а также изменение клеточных соединительных комплексов. Эти морфологические и биохимические изменения приводят к повышению жесткости и нарушению функции трабекулы, отрицательно влияя на пути оттока водянистой влаги [20, 22].

Согласно данным литературы, ГК вызывают нарушения ионного обмена, приводящего к задержке натрия и отеку трабекулярной ткани [14]. В трабекуле под действием дексаметазона происходит нарушение гомеостаза синтеза и деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), которое происходит вследствие активации синтеза белка и уменьшения уровня активатора тканевого плазминогена и металлопротеиназ [20, 21]. Под влиянием ГК происходит избыточное отложение материала внеклеточного матрикса с индукцией гликозаминогликанов, фибронектина, ламинина, коллагенов и эластина, а также увеличение экспрессии генов ингибиторов протеиназ и снижение экспрессии генов протеиназ [2, 20]. Измененная экспрессия генов цитоскелета (ACTA2, FLNB и NEBL) приводит к реорганизации микрофибрилл и микротрубочек трабекулярной сети. Глюкокортикостероиды реорганизуют актиновый цитоскелет, образуют сшитые актиновые сети в культивируемых клетках трабекулярной сети [22]. Все это приводит к накоплению компонентов ЭЦМ, которое гистологически выражается в значительном утолщении перекладин трабекулы, уменьшении межтрабекулярных промежутков, отложении фибриллярного материала в субэндотелиальной области шлеммова канала. Тем не менее, данные изменения носят обратимый характер и купируются после отмены препарата [20].

Кроме того, в ходе исследований было выявлено, что ГК ингибируют синтез простагландинов E2 и F2a в трабекулярной сети, которые физиологично снижают ВГД, улучшая отток. Также ГК играют непосредственную роль в увеличении водянистой влаги [20, 21].

В конце 1980-х Yun A.J. и соавторы идентифицировали гликопротеин с молекулярной массой 57 кДа, который индуцировался трабекулярной сетью в ответ на введение дексаметазона. [23]. Одновременно проходили генетические исследования, в ходе которых был обнаружен первый картированный и идентифицированный ген-кандидат глаукомы миоцилин (MYOC) из-за его экспрессии в трабекуле и индуцируемый ГК. Приблизительно 5% пациентов с ПОУГ имеют мутации в данном гене. Исследования продемонстрировали, что глаукоматозные мутации вызывают усиление функции, при котором неправильно свернутый MYOC накапливается внутриклеточно, вызывая гибель клеток трабекулярной сети [24]. Было выявлено, что активация MYOC дексаметазоном зависит от дозы и продолжительности применения, что привело многих исследователей к мысли, что повышенный уровень MYOC может являться причиной глаукомы. Однако, несмотря на индукцию MYOC, связанную с ГК, нет четких доказательств роли данного гена в развитии стероид-индуцированной гипертензии [24, 25].

Клинические проявления. Симптомы медикаментозно-индуцированной офтальмогипертензии и глаукомы аналогичны таковым при ПОУГ [1]. Можно выделить некоторые особенности клинического течения: повышение уровня ВГД при стероидной глаукоме происходит постепенно, формирование периметрических потерь за короткое время, достаточно часто отмечается самостоятельная нормализация ВГД после отмены ГК [4].

В настоящее время предложено несколько определений чувствительности к ГК или «стероидного ответа»: 1) повышение ВГД > 5 мм рт. ст. 2) ВГД выше 21 или 24 мм рт. ст. 3) повышение ВГД > 5 мм рт. ст. при значениях выше 24 мм рт. ст. и 4) увеличение ВГД > 10 мм рт. ст. по сравнению с исходным (последнее время наиболее широко применяемое определение) [5, 26].

По данным литературы, примерно у каждого третьего пациента отмечается обратимый «стероидный ответ» в виде офтальмогипертензии, но только небольшой процент будет иметь клинически значимое повышение ВГД с развитием вторичной глаукомы. Armaly M.F. выделил три степени повышения ВГД на применение ГК: слабый ответ – менее 6 мм рт. ст. глаза, средний ответ – от 6 до 15 мм рт. ст., сильный ответ – более 15 мм рт. ст. Причем после 4-6

недель терапии местными кортикостероидами у 35% наблюдается повышение ВГД средней степени выраженности, а лишь 5% пациентов относятся к сильно реагирующим [13].

Выраженность «стероидного ответа» зависит от типа ГК, концентрации и пути введения препарата. Ацетаты более липофильны, чем фосфаты, и лучше проникают через роговицу. По данным литературы наиболее частым является местный путь введения ГК в виде глазных капель [1, 5]. Повышение ВГД может возникнуть через несколько недель после местного применения препарата или через несколько лет после системного применения. С другой стороны, имеются сообщения о развитии офтальмогипертензии в течение нескольких часов после начала интенсивной терапии ГК [4].

Время и частота повышения ВГД, которое развивается после интравитреального введения ГК, варьируется в зависимости от типа молекулы и дозировки препарата. Примерно у половины пациентов, получавших триамцинолон интравитреально, повышение ВГД развивалось в период от 2-4 недель после инъекции. При этом в глазах с артефакцией или после витрэктомии офтальмогипертензия может прогрессировать стремительнее [27]. Согласно данным Kiddee и соавторов у пациентов, получавших лечение триамцинолоном в дозе 4 мг, начало повышения ВГД составляло 2-4 недели в рандомизированных контролируемых исследованиях и 1-8 недель в нерандомизированных контролируемых исследованиях [27]. Результаты проведенного метаанализа продемонстрировали, что ВГД имеет форму перевернутой буквы U с течением времени, начиная со среднего значения $14,81 \pm 1,22$ мм рт. ст. до инъекции, повышаясь до максимума $19,48 \pm 2,15$ мм рт. ст. $16,16 \pm 1,92$ мм рт. ст. через 6 мес. [28]. Частота возникновения офтальмогипертензии при интравитреальном введении колеблется от 20 до 65%. По данным некоторых авторов ВГД повышалось на 10 мм у каждого пятого, уровень ВГД превышал 28 мм рт. ст. у каждого третьего. При этом каждый третий нуждался в гипотензивной терапии [27, 28, 29, 30].

Диагностика. Важно тщательно собрать анамнез, изучить наличие системных или офтальмологических заболеваний (увеит, васкулит, астма, дерматит и т.д.), особенно у пациентов с ПОУГ, провести комплексное офтальмологическое обследование (визометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, дискоскопия), а также по показаниям провести дополнительные инструментальные методы исследования (А-сканирование, пахиметрия, периметрия, оптическая когерентная томография дисков зрительных нервов) [1, 4].

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с ПОУГ, увеальной глаукомой, глаукомациклитическим кризом (синдром Познера-Шлоссмана), ювенильной глаукомой. Стероид-индуцированная офтальмогипертензия и глаукома обычно обратима при прекращении терапии ГК, особенно если лекарство не применялось более года. ВГД обычно возвращается к норме через 2-4 недели после прекращения приема ГК [1].

Перед определением прогноза и выбора терапевтической тактики необходимо:

- выявить наличие и стадию глаукомы;
- оценить факторы риска;
- в случае наличия ранее существовавшей неконтролируемой глаукомы, пациент считается «плохим кандидатом» для назначения ГК;
- пациенты с исходным уровнем ВГД > 21 мм рт. ст. должны пройти тестирование поля зрения и ОКТ ДЗН;
- повышение ВГД от 21 до 25 мм рт. ст. не обязательно требует терапии и должно контролироваться через 6 месяцев; в случаях ВГД ≥ 25 мм рт. ст., вероятно, потребуются гипотензивная терапия;
- частота мониторинга ВГД зависит от пути введения ГК. При интравитреальном введении тонометрию рекомендовано проводить в пределах 30 минут, затем через 1 неделю, потом каждые 2 недели в первый месяц и ежемесячно на срок до 6 месяцев. В большинстве случаев ВГД нормализуется в течение нескольких недель после отмены ГК [1, 30].

Подходы к лечению. Продолжительность приема ГК играет ключевую роль в развитии осложнений. Поэтому важно рациональное назначение и дозирование данных препаратов. Предпочтительнее назначение высоких доз ГК в короткие сроки приема. Также наименьший

риск побочных эффектов возникает при однократном утреннем приеме всей суточной дозы ГК. Также возможно деление суточной дозы на прием 2/3 или 3/4 части утром и оставшейся около полудня [3]. При необходимости продолжения противовоспалительной терапии более 18 месяцев может быть рекомендована замена на нестероидные противовоспалительные средства.

По возможности необходимо отменить препараты, которые могут вызвать дополнительное повышение уровня ВГД: антидепрессанты, антипсихотические, противосудорожные, противопаркинсонические. Группа сульфаниламидов может привести к закрытоугольной глаукоме без зрачкового блока за счет утолщения хрусталика, отека сетчатки, хориоидального кровотечения, уменьшения глубины передней камеры [1].

При необходимости показано назначение медикаментозной гипотензивной терапии, алгоритм которого идентичен лечению ПОУГ. Можно использовать все доступные гипотензивные препараты. Аналоги простагландинов относительно противопоказаны пациентам в «остром» воспалительном периоде, но могут быть назначены в ситуациях, когда требуется дальнейшее снижение ВГД. В случае неэффективности консервативной терапии назначается лазерная трабекулопластика [31], антиглаукоматозная хирургия. При формировании набухающей катаракты может быть рекомендовано проведение иридэктомии и/или ультразвуковой факэмульсификации хрусталика с имплантацией интраокулярной линзы [1].

Перспективы. Некоторые потенциальные методы лечения включают использование тканевых активаторов плазминогена и генной терапии. Было показано, что инъекция тканевого активатора плазминогена способна уменьшить стероид-индуцированную офтальмогипертензию у овец [32]. Фактически, тканевый плазминоген активатор является основным ферментом, отвечающим за распад тромбов через протеолитическую деградацию фибрина. Этот каскад может привести к активации других проферментов, включая членов матриксных металлопротеиназ, способных напрямую разрушать компоненты межклеточного матрикса. Данный фермент экспрессируется и секретируется в трабекуле, обнаруживается в водянистой влаге и играет важную роль в регулировании состава ЭЦМ [33].

Patel G.C. и соавторы обнаружили, что однократная доза вектора генной терапии, несущего человеческий ген глюкокортикоид-индуцируемой матриксной металлопротеиназы, способна снижать уровень ВГД, вызванного применением ГК. Данная генная терапия также используется для избирательной сверхэкспрессии изоформы GR- β в трабекуле глаз мышей, обработанных ГК *in vitro* и *in vivo*. Авторы обнаружили, что сверхэкспрессия GR- β подавляет эффекты ГК на клетках трабекулы [25].

Заключение. Все пациенты, получающие ГК, нуждаются в регулярном наблюдении офтальмолога, для исключения развития стероидной офтальмогипертензии и глаукомы. Важно учитывать, что ВГД может повышаться при различных путях введения ГК и в различные сроки. Перед назначением препаратов, содержащих ГК, необходимо оценивать наличие сопутствующей патологии и факторов риска развития стероидной офтальмогипертензии и глаукомы. Для разработки более эффективных методов профилактики и лечения необходимы дальнейшие исследования по изучению роли генетических, биохимических и других факторов в развитии стероидной офтальмогипертензии и глаукомы.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Таскина Е.С. – 50 % (разработка концепции и дизайна литературного обзора, подбор и анализ литературы по теме, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Харинцева С.В. – 25 % (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Просекина Е.В. – 25% (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Написание литературного обзора не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Gloria R., Oddone F., Agnifili L., Katsanos A., Michelessi M., Mastropasqua L., Quaranta L., Riva I., Tanga L., Manni G. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol.* 2020. 65(4). 458-472. DOI: 10.1016/j.survophthal.2020.01.002.
2. Steven T., Souffriau J., Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol.* 2019. 10. 15-45. DOI:10.3389/fimmu.2019.01545.
3. Борисова Е.О. Нежелательные эффекты системной глюкокортикостероидной терапии. *Клиническая геронтология.* 2009. 8-9. 19-26.
4. Витовская О.П. Медикаментозно индуцированная глаукома. *Офтальмологические ведомости.* 2014. 3. 58-62.
5. Musleh M.G., Bokre D., Dahlmann-Noor A.H. Risk of intraocular pressure elevation after topical steroids in children and adults: A systematic review. *Eur J Ophthalmol.* 2020. 30(5). 856-866. DOI: 10.1177/1120672119885050.
6. McLean J.M. Use of ACTH and cortisone *Trans. Am. Ophthalmol Soc.* 1950. 48. 293-296.
7. Francois J. Cortisone et tension oculaire. *Ann D'Oculist.* 1954. 187. 805.
8. Armaly M.F. Statistical attributes of the steroid hypertensive response in the clinically normal eye. 1. The demonstration of three level of response. *Invest Ophthalmol.* 1963. 4. 187-197.
9. Nuyen B., Weinreb R.N., Robbins S.L. Steroid-induced glaucoma in the pediatric population. *J AAPOS.* 2017. 21(1). 1-6. DOI: 10.1016/j.jaapos.2016.09.026.
10. Choi W., Bae H.W., Choi E.Y., Kim M., Kim E.W., Kim C.Y., Kim M., Seong G.J. Age as a risk factor for steroid-induced ocular hypertension in the non-paediatric population. *Br J Ophthalmol.* 2020. 104(10). 1423-1429. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314559.
11. Gupta S., Shah P., Grewal S., Chaurasia A.K., Gupta V. Steroid-induced glaucoma and childhood blindness. *Br J Ophthalmol.* 2015. 99(11). 1454-1456. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306557.
12. Lam D.S.C., Fan D.S.P., Ng J.S.K., Yu C.B.O., Wong C.Y., Cheung A.Y.K. Ocular hypertensive and anti-inflammatory responses to different dosages of topical dexamethasone in children: a randomized trial. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2005. 33. 252-258. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2005.01022.x.
13. Armaly M.F. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics: II. The effect of dexamethasone on the glaucomatous eye. *Arch. Ophthalmol.* 1963. 70. 492-499.
14. Zhang X., Ognibene C.M., Clark A.F., Yorio T. Dexamethasone inhibition of trabecular meshwork cell phagocytosis and its modulation by glucocorticoid receptor beta. *Exp Eye Res.* 2007. 84(2). 275-284. DOI: 10.1016/j.exer.2006.09.022.
15. Buttgerit F., Scheffold A. Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids.* 2002. 67. 529-534. DOI: 10.1016/S0039-128X(01)00171-4.
16. Stahn C., Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008. 4. 525-533. DOI: 10.1038/ncprheum0898.
17. Umberto M.G., Chrousos G.P. General Adaptation in Critical Illness: Glucocorticoid Receptor-alpha Master Regulator of Homeostatic Corrections. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020. 11. 161. DOI:10.3389/fendo.2020.0016.
18. Ioanna P., Dejager L., Ballegeer M., Lievens S., Tavernier J., Bosscher K.De, Libert C. The Interactome of the Glucocorticoid Receptor and Its Influence on the Actions of Glucocorticoids in Combatting Inflammatory and Infectious Diseases. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016. 80(2). 495-522. DOI:10.1128/MMBR.

19. Escoter-Torres L., Caratti G., Mechtidou A., Tuckermann J., Uhlenhaut N.H., Vettorazzi S. Fighting the Fire: Mechanisms of Inflammatory Gene Regulation by the Glucocorticoid Receptor. *Front Immunol.* 2019. 10. 1859. DOI:10.3389/fimmu.2019.01859.
20. Vranka J.A., Kelley M.J., Acott T.S., Keller K.E. Extracellular matrix in the trabecular meshwork: intraocular pressure regulation and dysregulation in glaucoma. *Experimental eye research.* 2015. 133. 112-125. DOI: 10.1016/j.exer.2014.07.014.
21. Clark A.F., Wordinger R.J. The role of steroids in outflow resistance. *Exp Eye Res.* 2009. 88. 752-759. DOI: 10.1016/j.exer.2008.10.004.
22. Overby D.R., Clark A.F. Animal models of glucocorticoid-induced glaucoma. *Exp Eye Res.* 2015. 141. 15-22. DOI: 10.1016/j.exer.2015.06.002.
23. Yun A.J., Murphy C.G., Polansky J.R., Newsome D.A., Alvarado J.A. Proteins secreted by human trabecular cells: glucocorticoid and other effects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989. 30. 2012-2022.
24. Zode G.S., Kuehn M.H., Nishimura D.Y., Searby C.C., Mohan K., Grozdanic S.D., Bugge K., Anderson M.G., Clark A.F., Stone E.M., Sheffield V.C. Reduction of ER stress via a chemical chaperone prevents disease phenotypes in a mouse model of primary open angle glaucoma. *J Clin Invest.* 2015. 125. 3303. DOI: 10.1172/JCI58183.
25. Patel G.C., Phan T.N., Maddineni P., Kasetti R.B., Millar J.C., Clark A.F., Zode G.S. Dexamethasone induced ocular hypertension in mice: effects of myocilin and route of administration. *Am J Pathol.* 2017. 187(4). 713-723. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.12.003.
26. Sheppard J.D., Comstock T.L., Cavet M.E. Impact of the topical ophthalmic corticosteroid loteprednol etabonate on intraocular pressure. *Adv Ther.* 2016. 33. 532-552. DOI: 10.1007/s12325-016-0315-8.
27. Kiddee W., Trope G., Sheng L., Beltran-Agullo L., Smith M., Strungaru M., Baath J., Buys Y. Intraocular Pressure Monitoring Post Intravitreal Steroids: A Systematic Review. *Survey of Ophthalmology.* 2013. 58(4). 291-310. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.08.003.
28. Yuksel-Elgin C., Elgin C. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol.* 2016. 9(1). 139-144. DOI: 10.18240/ijo.2016.01.23.
29. Ghoneim E.M., Abd E.I., Ghany A.A. Behavior of intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide among Egyptians. *Ophthalmol Ter.* 2013. 2(2). 121-130. DOI: 10.1007/s40123-013-0017-0.
30. Goni F. J., Stalmans I., Denis P., Nordmann J.-P., Taylor S., Diestelhorst M., Figueiredo A.R., Garway-Heath D.F. Elevated Intraocular Pressure after Intravitreal Steroid Injection in Diabetic Macular Edema: Monitoring and Management. *Ophthalmology and Therapy.* 2016. 5(1). 47-61. DOI: 10.1007/s40123-016-0052-8.
31. Groth S.L., Albeiruti E., Nunez M., Fajardo R., Sharpsten L., Loewen N., Schuman J.S., Goldberg J.L. SALT Trial: Steroids after Laser Trabeculoplasty: Impact of Short-Term Anti-inflammatory Treatment on Selective Laser Trabeculoplasty Efficacy. *Ophthalmology.* 2019. 126(11). 1511-1516. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.05.032.
32. Candia O.A., Gerometta R.M., Danias J. Tissue plasminogen activator reduces the elevated intraocular pressure induced by prednisolone in sheep. *Exp Eye Res.* 2014. 128. 114-116. DOI: 10.1016/j.exer.2014.10.004.
33. Gerometta R., Kumar S., Shah S., Alvarez L., Candia O., Danias J. Reduction of steroid-induced intraocular pressure elevation in sheep by tissue plasminogen activator. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013. 54(13). 7903-7909. DOI: 10.1167/iovs.13-12801.

References:

1. Gloria R., Oddone F., Agnifili L., Katsanos A., Michelessi M., Mastropasqua L., Quaranta L., Riva I., Tanga L., Manni G. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol.* 2020. 65(4). 458-472. DOI: 10.1016/j.survophthal.2020.01.002.

2. Steven T., Souffriau J., Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol.* 2019. 10. 15-45. DOI:10.3389/fimmu.2019.01545.
3. Borisova E.O. Undesirable effects of systemic glucocorticosteroid therapy. *Clinical gerontology.* 2009. 8-9. 19-26. in Russian.
4. Vitovskaya O.P. Medically induced glaucoma. *Ophthalmological records.* 2014. 3. 58-62. in Russian.
5. Musleh M.G., Bokre D., Dahlmann-Noor A.H. Risk of intraocular pressure elevation after topical steroids in children and adults: A systematic review. *Eur J Ophthalmol.* 2020. 30(5). 856-866. DOI: 10.1177/1120672119885050.
6. McLean J.M. Use of ACTH and cortisone *Trans. Am. Ophthalmol Soc.* 1950. 48. 293-296.
7. Francois J. Cortisone et tension oculaire. *Ann D'Oculist.* 1954. 187. 805.
8. Armaly M.F. Statistical attributes of the steroid hypertensive response in the clinically normal eye. 1. The demonstration of three level of response. *Invest Ophtbalmol.* 1963. 4. 187-197.
9. Nuyen B., Weinreb R.N., Robbins S.L. Steroid-induced glaucoma in the pediatric population. *J AAPOS.* 2017. 21(1). 1-6. DOI: 10.1016/j.jaapos.2016.09.026.
10. Choi W., Bae H.W., Choi E.Y., Kim M., Kim E.W., Kim C.Y., Kim M., Seong G.J. Age as a risk factor for steroid-induced ocular hypertension in the non-paediatric population. *Br J Ophthalmol.* 2020. 104(10). 1423-1429. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314559.
11. Gupta S., Shah P., Grewal S., Chaurasia A.K., Gupta V. Steroid-induced glaucoma and childhood blindness. *Br J Ophthalmol.* 2015. 99(11). 1454-1456. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306557.
12. Lam D.S.C., Fan D.S.P., Ng J.S.K., Yu C.B.O., Wong C.Y., Cheung A.Y.K. Ocular hypertensive and anti-inflammatory responses to different dosages of topical dexamethasone in children: a randomized trial. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2005. 33. 252-258. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2005.01022.x.
13. Armaly M.F. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics: II. The effect of dexamethasone on the glaucomatous eye. *Arch. Ophthalmol.* 1963. 70. 492-499.
14. Zhang X., Ognibene C.M., Clark A.F., Yorio T. Dexamethasone inhibition of trabecular meshwork cell phagocytosis and its modulation by glucocorticoid receptor beta. *Exp Eye Res.* 2007. 84(2). 275-284. DOI: 10.1016/j.exer.2006.09.022.
15. Buttgeriet F., Scheffold A. Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids.* 2002. 67. 529-534. DOI: 10.1016/S0039-128X(01)00171-4.
16. Stahn C., Buttgeriet F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008. 4. 525-533. DOI: 10.1038/ncprheum0898.
17. Umberto M.G., Chrousos G.P. General Adaptation in Critical Illness: Glucocorticoid Receptor-alpha Master Regulator of Homeostatic Corrections. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020. 11. 161. DOI:10.3389/fendo.2020.0016.
18. Ioanna P., Dejager L., Ballegeer M., Lievens S., Tavernier J., Bosscher K.De, Libert C. The Interactome of the Glucocorticoid Receptor and Its Influence on the Actions of Glucocorticoids in Combatting Inflammatory and Infectious Diseases. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016. 80(2). 495-522. DOI:10.1128/MMBR.
19. Escoter-Torres L., Caratti G., Mechtidou A., Tuckermann J., Uhlenhaut N.H., Vettorazzi S. Fighting the Fire: Mechanisms of Inflammatory Gene Regulation by the Glucocorticoid Receptor. *Front Immunol.* 2019. 10. 1859. DOI:10.3389/fimmu.2019.01859.
20. Vranka J.A., Kelley M.J., Acott T.S., Keller K.E. Extracellular matrix in the trabecular meshwork: intraocular pressure regulation and dysregulation in glaucoma. *Experimental eye research.* 2015. 133. 112-125. DOI: 10.1016/j.exer.2014.07.014.
21. Clark A.F., Wordinger R.J. The role of steroids in outflow resistance. *Exp Eye Res.* 2009. 88. 752-759. DOI: 10.1016/j.exer.2008.10.004.
22. Overby D.R., Clark A.F. Animal models of glucocorticoid-induced glaucoma. *Exp Eye Res.* 2015. 141. 15-22. DOI: 10.1016/j.exer.2015.06.002.

23. Yun A.J., Murphy C.G., Polansky J.R., Newsome D.A., Alvarado J.A. Proteins secreted by human trabecular cells: glucocorticoid and other effects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989. 30. 2012-2022.
24. Zode G.S., Kuehn M.H., Nishimura D.Y., Searby C.C., Mohan K., Grozdanic S.D., Bugge K., Anderson M.G., Clark A.F., Stone E.M., Sheffield V.C. Reduction of ER stress via a chemical chaperone prevents disease phenotypes in a mouse model of primary open angle glaucoma. *J Clin Invest*. 2015. 125. 3303. DOI: 10.1172/JCI58183.
25. Patel G.C., Phan T.N., Maddineni P., Kasetti R.B., Millar J.C., Clark A.F., Zode G.S. Dexamethasone induced ocular hypertension in mice: effects of myocilin and route of administration. *Am J Pathol*. 2017. 187(4). 713-723. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.12.003.
26. Sheppard J.D., Comstock T.L., Cavet M.E. Impact of the topical ophthalmic corticosteroid loteprednol etabonate on intraocular pressure. *Adv Ther*. 2016. 33. 532-552. DOI: 10.1007/s12325-016-0315-8.
27. Kiddee W., Trope G., Sheng L., Beltran-Agullo L., Smith M., Strungaru M., Baath J., Buys Y. Intraocular Pressure Monitoring Post Intravitreal Steroids: A Systematic Review. *Survey of Ophthalmology*. 2013. 58(4). 291-310. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.08.003.
28. Yuksel-Elgin C., Elgin C. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2016. 9(1). 139-144. DOI: 10.18240/ijo.2016.01.23.
29. Ghoneim E.M., Abd E.I., Ghany A.A. Behavior of intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide among Egyptians. *Ophthalmol Ter*. 2013. 2(2). 121-130. DOI: 10.1007/s40123-013-0017-0.
30. Goni F. J., Stalmans I., Denis P., Nordmann J.-P., Taylor S., Diestelhorst M., Figueiredo A.R., Garway-Heath D.F. Elevated Intraocular Pressure after Intravitreal Steroid Injection in Diabetic Macular Edema: Monitoring and Management. *Ophthalmology and Therapy*. 2016. 5(1). 47-61. DOI: 10.1007/s40123-016-0052-8.
31. Groth S.L., Albeiruti E., Nunez M., Fajardo R., Sharpsten L., Loewen N., Schuman J.S., Goldberg J.L. SALT Trial: Steroids after Laser Trabeculoplasty: Impact of Short-Term Anti-inflammatory Treatment on Selective Laser Trabeculoplasty Efficacy. *Ophthalmology*. 2019. 126(11). 1511-1516. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.05.032.
32. Candia O.A., Gerometta R.M., Danias J. Tissue plasminogen activator reduces the elevated intraocular pressure induced by prednisolone in sheep. *Exp Eye Res*. 2014. 128. 114-116. DOI: 10.1016/j.exer.2014.10.004.
33. Gerometta R., Kumar S., Shah S., Alvarez L., Candia O., Danias J. Reduction of steroidinduced intraocular pressure elevation in sheep by tissue plasminogen activator. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013. 54(13). 7903-7909. DOI: 10.1167/iovs.13-12801.