

Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца

Резюме. Последние десятилетия характеризуются ростом применения кортикостероидов в офтальмологии для лечения различных заболеваний – аллергического конъюнктивита, увеитов различной этиологии, возрастной макулодистрофии, центральной серозной хориоретинопатии, послеоперационных осложнений и т.д. Кроме того, в последние годы офтальмологи отмечают увеличение частоты бесконтрольного применения стероидов пациентами. Это может привести к возникновению офтальмогипертензии и стероидной глаукомы. В статье приведены современные сведения о частоте, причинах развития стероидной глаукомы, ее патогенезе.

Современное развитие офтальмологии характеризуется появлением новых методов лечения, связанных с интравитреальным введением кортикостероидов, бурным развитием микрохирургии, ростом количества хирургических вмешательств, которые сопровождаются противовоспалительным лечением в послеоперационном периоде с активным применением кортикостероидов. Кроме того, в последние годы офтальмологи отмечают весьма негативную тенденцию – рост частоты самолечения и бесконтрольного длительного применения стероидов пациентами. Все это обусловило значительный рост актуальности проблемы вторичной стероидной офтальмогипертензии и глаукомы.

Материалами работы были источники литературы, касающиеся вторичной глаукомы, вызванной приемом лекарственных средств Н40.6 (МКБ-10)

Результаты

Первое сообщение о случае стероидной офтальмогипертензии появилось в 1950 г. McLean сообщил о повышении ВГД, связанного с сис-

темным приемом адренокортикотропного гормона. [1]. Четыре года спустя появилось первое сообщение о случае повышения ВГД у пациента после местного применения кортикостероидов [2]. С тех пор стероидная офтальмогипертензия и глаукома активно изучается и достаточно подробно описана. Причем повышение внутриглазного давления описано при различных способах применения кортикостероидов – per os [3], местное дерматологическое применение [4], внутривенный [5], инстилляцией [6, 7], периокулярный [8, 9], интравитреальный [10, 11, 12]. Офтальмогипертензия может возникать даже при проведении ингаляции и эндоназального электрофореза [13].

По данным литературы, после инстилляцией кортикостероидов 3 ра–за в день в течение 3 недель у 25% населения развивается офтальмогипертензия. ВГД повышается на 6-15 мм рт ст. У 5% населения – офтальмогипертензия развивается в течение 1 недели и ВГД увеличивается на 16 мм рт ст. [6, 7]

Armaly выделил три степени повышения ВГД

Таблица 1

Типы стероидного ответа по Armaly^{6,14} и Becker⁷

	Armaly	Becker
Частота	4 р в день	3 раза в день
Длительность	6 недель	4 недели
Изучаемый показатель	Конечный уровень ВГД	Изменения ВГД
Тип ответа	ВГД (мм рт ст)	ВГД (мм рт ст)
Низкий	< 20 (58%)	< 6 (66%)
Средний	20-31 (36%)	6-15 (29%)
Высокий	≥31 (6%)	≥15 (5%)

[стероидный ответ): менее 6 мм рт.ст. – слабый ответ глаза на применение кортикостероидов, от 6 до 15 мм рт.ст. – средний ответ, более 15 мм рт.ст. – сильный ответ. Причем 5% пациентов, по его данным, относятся к сильно реагирующим, а у 35% наблюдается ответ средней степени выраженности. Несмотря на то, что офтальмогипертензия обычно протекает бессимптомно и исчезает после прекращения приема кортикостероидов, длительный прием этих средств может привести к развитию глаукоматозной нейропатии.

Исследования Armaly [7, 14] продемонстрировали, что треть пациентов с подозрением на глаукому и более 90% с ПОУГ отмечали повышение ВГД более, чем на 6 мм рт ст после 4 недельного курса лечения глазными каплями 0,1% дексаметазона. Аналогичные наблюдения сделали Becker and Mills у пациентов, получавших местно бетаметазон в течение 2-4 недель. Более того, риск развития стероидной офтальмогипертензии и глаукомы выше у пациентов старшего возраста, чем у молодых. [7]

В то же время, последние исследования в данной области демонстрируют, что ответ детей на применение кортикостероидов значительно сильнее с точки зрения уровня повышения внутриглазного давления, времени его возникновения, применяемых доз стероидов. Так, Ohji и соавт. [15] продемонстрировали, что у 9 из 11 детей младше 10 лет, прооперированных по поводу косоглазия, на фоне инстилляций 0,1%—го раствора дексаметазона 3 раза в день в течение, как минимум, 2 недель, повышение ВГД наблюдалось в средней и сильной степени (82%).

Однако, в работах Biedner и соавт. отмечалось, что значимый гипертензивный ответ на инстилляцию кортикостероидов, наблюдался лишь у 11% пациентов [16]. Lam с соавторами [17], изучая состояние офтальмотонуса у детей на фоне применения 0,1%—го раствора дексаметазона 4 раза в сутки после хирургического вмешательства, отме-

чал значительно более выраженное повышение ВГД у детей менее 6 лет, которое возникало к тому же в более ранние сроки. 33% детей были отнесены им в группу сильного ответа по Armaly, 45% детей – в группу среднего ответа. У каждого третьего ребенка при инстилляциях дексаметазона 4 раза в сутки отмечалось повышение ВГД до 30 и более мм рт. ст., что требовало снижения частоты инстилляций и назначения бета-блокаторов. Причем повышение ВГД автор наблюдал уже через сутки после назначения дексаметазона. Fan (2001) наблюдал офтальмогипертензию у детей и при применении флуорометалона.

Gatson et al. [18] отмечали повышенный риск высокого стероидного ответа у пациентов с заболеваниями соединительной ткани, причем, у мужчин он выше, чем у женщин. Кроме того, повышенный риск стероидного ответа наблюдается у пациентов с сахарным диабетом 1 типа [19] и высокой близорукостью [20]. Таким образом, большинством авторов выделяются следующие факторы риска развития стероидной офтальмогипертензии и глаукомы: возраст (дети и пожилые), пациенты с ПОУГ, наличие ПОУГ в роду (первая линия), высокая миопия, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани (особенно ревматоидный артрит), синдром пигментной дисперсии, эндогенный гиперкортизолизм.

Стероидный ответ возникает, как правило, не сразу. По данным литературы выраженность стероидного ответа зависит от типа кортикостероидов, концентрации и пути введения препарата. Известно, что ацетаты более липофильны, чем фосфаты, и лучше проникают через роговицу. Так, Medrysone 1.0% повышает ВГД на 1 мм рт ст, в то время, как prednisolone acetate 1.0% и dexamethasone acetate 0.1% повышают ВГД на 10 и 22 мм рт ст соответственно.

Повышение ВГД может проявиться через несколько недель после местного применения [6, 7, 14, 36] и через несколько лет при системном

Таблица 2

Сравнительная эффективность глюкокортикоидов и риск развития глаукомы

	Armaly	Becker
Частота	4 р в день	3 раза в день
Длительность	6 недель	4 недели
Исследуемый показатель	Конечный уровень ВГД	Изменения ВГД
Тип ответа	ВГД (мм рт ст)	ВГД (мм рт ст)
Низкий	< 20 (58%)	< 6 (66%)
Средний	20-31 (36%)	6-15 (29%)
Высокий	≥31 (6%)	≥15 (5%)

применении. [22]. С другой стороны, есть сообщения о повышении ВГД в течение нескольких часов после начала интенсивной терапии стероидами. [23]. В то же время результаты проведенного мета-анализа продемонстрировали, что интравитреальное введение 20 мг триамцинолона у 41% пациентов приводит к повышению ВГД на 21 мм рт ст и выше [24].

Другие авторы [25] продемонстрировали, что введение 4 мг триамцинолона интравитреально привело в среднем к повышению ВГД на 8 мм рт ст, а в 40,4 % - на 24 мм рт ст и выше. Повышенное ВГД наблюдалось в течение 100,6 дней.

Таким образом, офтальмологи должны помнить, что приблизительно у каждого второго пациента после введения интравитреально триамцинолона отмечается повышение ВГД. После инъекции контроль ВГД необходимо проводить на первые сутки, через неделю. Регулярные осмотры – как минимум, в течение 6 месяцев. Повышение ВГД может проявиться через 1-2 месяца после инъекции [25].

Механизм повышения ВГД в результате действия кортикостероидов связан с повышением сопротивления оттоку. Огромное количество исследований позволяют выделить три основных пути: стероиды могут приводить к физическим и механическим изменениям в микроструктуре трабекулярной сети; быть причиной отложений различных субстанций в трабекулярной сети и ингибиции протеаз и фагоцитоза эндотелиальных клеток трабекулы.

Исследования, проведенные Zhang, Zhao и другими авторами (2006), показали, что, помимо нарушений ионного обмена, приводящего к задержке натрия и отеку трабекулярной ткани, кортикостероиды полимеризуют молекулы в дренажной системе глаза, могут непосредственно повреждать морфологию клеток трабекулярной сети, приводя к увеличению объема ядра и размеров самой клетки. Кроме того, активизируется синтез белка, увеличивается объем экстрацеллюлярного матрикса Clark and colleagues [26], ингибируется формирование и репарация коллагена и гликозаминогликанов, необходимых для поддержания нормальной структуры и функции решетчатой пластинки глаза и трабекулярной сети, уменьшается количество гиалуроновой кислоты и увеличивается содержание хондроитин сульфата [27, 28] в трабекуле уменьшается под действием дексаметазона. Глюкокортикоиды ингибируют синтез простогландинов E2 и F2a в трабеку-

лярной сети, которые физиологично снижают ВГД, улучшая отток.

Гистологические исследования показали также значительное утолщение перекладин трабекулы [29].

В трабекуле под действием дексаметазона уменьшается уровень активатора тканевого плазминогена [30] металлопротеиназ [31, 32.] Кроме того, дексаметазон ингибирует метаболизм арахноидной кислоты в трабекуле [35] и снижает фагоцитарные свойства клеток [36]. Последнее приводит к накоплению экстрацеллюлярного матрикса.

Влияние же кортикостероидов на развитие офтальмогипертензионного синдрома у детей изучено недостаточно. Существует много теорий механизма повышения ВГД при применении кортикостероидов и различий в степени реагирования у взрослых и детей. Это и теория недоразвития структур передней камеры, что приводит к повышению сопротивления оттоку внутриглазной жидкости у детей младше 8 лет, теория наследственной предрасположенности. Очень интересны генетические исследования, проведенные Comes (2005, США), которые показали увеличение экспрессии гена, отвечающего за количество глюкокортикоидных рецепторов в трабекулярной сети и лимфоцитах периферической крови. Но полностью механизм повышения ВГД на фоне применения кортикостероидов до сих пор не изучен.

Клинические проявления стероидной глаукомы аналогичны таковым при ПОУГ. Однако для уточнения диагноза очень важно тщательно собрать анамнез, изучить наличие системных или офтальмологических заболеваний (увеит, васкулит, астма, дерматит и т.д.). Могут наблюдаться другие симптомы применения стероидов (утолщение роговицы, язва роговицы, заднекапсулярная катаракта, птоз, атрофия кожи век и т.д.). Дифференциальную диагностику необходимо проводить с ПОУГ, увеальной глаукомой, глаукоматическим кризом, нормотензивной глаукомой, ювенильной глаукомой.

В большинстве случаев ВГД нормализуется в течение нескольких недель после отмены стероидов. При необходимости продолжения противовоспалительной терапии рекомендуется замена кортикостероидов на нестероидные противовоспалительные средства. При необходимости необходимо назначить медикаментозную гипотензивную терапию, а в случае неэффективности консервативной терапии, рекомендуется лазерная трабекулопластика, антиглаукоматозная хирургия.

Выводы

Появление новых методов лечения, связанных с интравитреальным введением кортикостероидов, бурное развитие микрохирургии, рост количества хирургических вмешательств, которые сопровождаются длительным противовоспалительным лечением в послеоперационном периоде с активным применением кортикостероидов, привели к росту актуальности проблемы вторичной стероидной офтальмогипертензии и глаукомы. Эпидемиология этого вида глаукомы, к сожалению, сегодня не известна. Механизм развития заболевания связан с нарушением оттока внутриглазной жидкости в результате накопления экстрацеллюлярного матрикса в трабекуле, нарушения фагоцитарной функции эндотелия, изменения структуры трабекулы. Внутриглазное давление (ВГД) может повышаться при различных путях введения кортикостероидов и через различные сроки. Поэтому очень важно контролировать ВГД у пациентов, которым назначают

длительно кортикостероиды в глазных каплях или системно. Дальнейшие исследования по изучению роли генетических, биохимических и других факторов в развитии стероидной глаукомы необходимы для разработки современных методов профилактики и лечения этого заболевания.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ СТЕРОЇДНОЇ ГЛАУКОМИ

Вітовська О.П.

Резюме. *Останні десятиліття характеризуються зростанням частоти застосування кортикостероїдів в офтальмології для лікування різних захворювань — алергічних кон'юнктивітів, увеїтів, вікової макулярної дегенерації, післяопераційних ускладнень, тощо. Окрім того, останнім часом відмічається збільшення частоти безконтрольного застосування кортикостероїдів пацієнтами. Все це може привести до офтальмогіпертензії та стероїдної глаукоми. В статті наведені сучасні відомості щодо частоти, причинах розвитку стероїдної глаукоми, її патогенезу.*

MODERN VIEW ON ISSUE STEROID GLAUCOMA

Vitovskaya O.P.

Abstract. *The discovery of steroids was a major breakthrough in the treatment of various autoimmune and inflammatory diseases. Like other therapeutic agents, these medications have their own side effects, including ocular hypertension and iatrogenic glaucoma. Modern studies on the mechanism of steroid induced glaucoma is presented in the article.*

Список использованной литературы

1. McLean JM. Use of ACTH and cortisone. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1950;48:293–296
2. Francois J. Cortisone et tension oculaire. *Ann D'Oculist* 1954; 187:805.
3. Convell LL. Glaucoma induced by systemic steroid therapy. // *Am J Ophtalmol.*— 1958.—V. 45.—P.108–109.
4. Cubey RB. Glaucoma following the application of corticosteroid to the skin of the eyelids. // *Br J Dermatol* .— 1976.—V 95.—P. 207–208.],
5. Alfano JE. Changes in the intraocular pressure associated with systemic steroid therapy. // *Am J Ophtalmol* .— 1963.— V.56.— P 245
6. Armaly MF. Statistical attributes of the steroid hypertensive response in the clinically normal eye. 1. The demonstration of three level of response. // *Invest Ophtalmol* 1963.— V.4.—P. 187–97,
7. Becker B, Hahn KA. Topical corticosteroids and hereditary in primary open—angle glaucoma. // *Am J Ophtalmol.*— 1964.—V. 57.— P. 543– 551.
8. Herschler J. Intractable intraocular hypertension induced by repository triamcinolone acetamide.// *Am J Ophthalmol* .— 1972.— V.74.— P.501–504.
9. Kalina RE. Increased intraocular pressure following subconjunctival corticosteroid administration. // *Arch Ophthalmol.*— 1969.— V81.— P. 788–790.],

10. Smithen LM, Ober MD, Maranan L, Spaide RF. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:740–743.
11. Singh IP, Ahmad SI, Yeh D, et al. Early rapid rise in intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 286–287.
12. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:336–340).
13. Opatowsky I, Feldman RM, Gross R, Feldman ST. Intraocular pressure elevation associated with inhalation and nasal corti–costeroids. // *Ophthalmology* .– 1995.–V 102.– P. 177–179
14. Armaly MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics: II. The effect of dexamethasone on the glaucomatous eye. *ArchOphthalmol* 1963; 70:492–499
15. Ohji M, Kinoshita S, Ohmi E, Kuwayama Y. Marked intraocular pressure response to instillation of corticosteroids in children. // *Am J Ophthalmol*.– 1991.–V. 112.–P. 450–454.
16. Biedner BZ, David R, Grudsky A, Sachs U. Intraocular pressure response to corticosteroids in children. // *Br J Ophthalmol* .– 1980.–V.64.– P. 430–431
17. Lam DSC, Fan DSP, Ng JSK, et al. Ocular hypertensive and anti-inflammatory responses to different dosages of topical dexamethasone in children: a randomized trial. *Clin Exp Ophthalmol* 2005; 33:252–258
18. Gatson H, Absolon MJ, Thurtle OA, Sattar MA. Steroid responsiveness in connective tissue diseases. *Br J Ophthalmol* 1983; 67:487–490
19. Becker B. Diabetes mellitus and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1971; 71:1–16.)
20. Podos SM, Becker B, Morton WR. High myopia and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1966; 62:1038–1043
21. Cantrill HL, Palmberg P, Zink HA, et al. Comparison of in vitro potency of corticosteroids with ability to raise intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1975; 79:1012–1017
22. Bernstein HN, Mills DW, Becker B. Steroid-induced elevation of intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1977; 9:1075–1080
23. Weinreb RN, Polansky JR, Kramer SG, Baxter JD. Acute effects of dexamethasone on intraocular pressure in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26:170–175
24. Jonas JB, Degenrigh RF, Kreissig I, et al. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology* 2005; 112: 593–598
25. Smithen LM, Ober MD, Maranan L, Spaide RF. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:740–743
26. Clark AF, Brotchie D, Read AT, et al. Dexamethasone Alters F-actin architecture and promotes cross-linked actin network formation in human trabecular meshwork tissue. *Cell Motil Cytoskeleton* 2005; 60:83–95.
27. Yue BYJT. The extracellular matrix and its modulation in the trabecular meshwork. *Surv Ophthalmol* 1996; 40:379–390,
28. Johnson DH, Bradley JM, Acott TS. The effect of dexamethasone on glycosaminoglycans of human trabecular meshwork in perfusion organ culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31:2568–2571
29. Kubota T. Et al Ultrastructure of the trabecular meshwork in secondary glaucoma eyes after triamcinolone acetonide. // *J Glaucoma* 2006 Apr; 15(2), 117–119
30. Johnson DH, Bradley JM, Acott TS. The effect of dexamethasone on glycosaminoglycans of human trabecular meshwork in perfusion organ culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31:2568–2571.],
31. Wordinger RJ, Clark AF. Effects of glucocorticoids on the trabecular meshwork: towards a better understanding of glaucoma. *Prog Retina Eye Res* 1999; 18:629–667,
32. Snyder RW, Stamer WD, Kramer TR, Seftor REB. Corticosteroid treatment and trabecular meshwork proteases in cell and organ culture supernatants. *Exp Eye Res* 1993; 57:461–468
33. Weinreb RN, Mitchell MD, Polansky JR. Prostaglandin production by human trabecular meshwork cells: in vitro inhibition by dexamethasone. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24:1541–1545.
34. Shirato S, Bloom E, Polansky J, et al. Phagocytic properties of confluent human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: S125
35. Sihota R, Konkal VL, Dada T, Agarwal HC, Singh R: Prospective, long-term evaluation of steroid-induced glaucoma. *Eye (Lond)* 2008; 22: 26–30.
36. Bollinger KE, Smith SD: Prevalence and management of elevated intraocular pressure after placement of an intravitreal sustained-release steroid implant. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20: 99–103.