

# Стероидная лекарственная катаракта у пациентов с гемобластозами

А.Б. Смирнова, Б.С. Першин, Н.В. Мякова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

## Контактная информация:

Смирнова Анна Борисовна,  
врач-офтальмолог НМИЦ детской  
гематологии, онкологии и иммуноло-  
гии им. Дмитрия Рогачева  
Минздрава России.  
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: anja03@yandex.ru

Современные технологии лечения детей с онкогематологическими заболеваниями позволили значительно повысить показатель выживаемости пациентов этой группы, актуализировав важность сохранения их качества жизни. Больше половины пациентов, получивших длительную стероидную и лучевую терапию, страдает катарактой, которая снижает остроту зрения. В обзоре приведен анализ литературы, описывающей закономерности развития катаракты у пациентов, получающих стероидную и лучевую терапию, результаты анатомо-физиологических и биохимических исследований хрусталика и изучения метаболических изменений внутриглазной жидкости, приводящих к развитию катаракты.

**Ключевые слова:** стероидная катаракта, детские онкогематологические заболевания

Смирнова А.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 114–119.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-114-119

© 2019 by NMRC PHOI

## Steroid cataract in patients with hemoblastosis

A.B. Smirnova, B.S. Pershin, N.V. Myakova

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

## Correspondence:

Anna B. Smirnova, MD,  
ophthalmologist, Rogachev National  
Medical Research Center of Pediatric  
Hematology, Oncology, Immunology  
Ministry of Healthcare  
of Russian Federation.  
Address: Russia 117997, Moscow,  
Samory Mashela st., 1  
E-mail: anja03@yandex.ru

Modern technologies of treatment of children with oncohaematological diseases allowed to noticeably increase the survival indexes in this group of patients, enhancing the value of maintenance of their life quality. More than half of those who received long-term steroid and radiation treatment develop cataract that causes decrease in vision. In this review we represent data concerning mechanisms of cataract formation in patients after steroid and radiation treatment, results of anatomical, physiological and biochemical studies of the lens as well as metabolic changes in aqueous humor leading to cataract formation.

**Key words:** steroid cataract, children's oncohematological diseases

Smirnova A.B., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 114–119.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-114-119

Онкогематологические заболевания (ОГЗ) – один из определяющих факторов инвалидизации детского населения, требующий решения сложных медицинских, медико-психологических, медико-социальных и экономических вопросов, обусловленных тяжестью и длительностью их течения [1–3]. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) занимает ведущее место в структуре онкогематологической патологии в детском и подростковом возрасте. На его долю приходится 20% всех злокачественных заболеваний и 85% всех лейкозий [4]. Успешная реализация современных технологий лечения детей с ОГЗ позволила значительно улучшить общую и безрецидивную выживаемость детей с данной патологией. Применение новых протоколов интенсивной химиотерапии комбинированного лечения позволило добиться 5-летней выживаемости детей при ОЛЛ в 70–80% случаев, при неходжкинских лимфомах – в 60–70%, при лимфогранулематозе – в 95%, при нефробласто-

ме – в 75%, при опухолях костей и мягких тканей – в 60–65%, при ретинобластоме – до 90%, при опухолях головного мозга (в зависимости от вида, локализации и распространенности) – от 25 до 60% случаев, что подтверждают данные отечественной и мировой литературы [5–12]. Клинические наблюдения свидетельствуют о токсичности длительного химиолучевого лечения, частых осложнениях и развитии сопутствующих заболеваний более чем у 80% детей [13]. Повышение выживаемости детей с ОГЗ делает актуальными реабилитационные мероприятия, которые должны проводиться на различных этапах наблюдения больного педиатром с целью достижения физического благополучия и нормального качества жизни [14, 15].

Терапия глюкокортикостероидами (ГКС) – один из основных методов лечения злокачественных заболеваний системы крови. При системном применении препараты этой группы способны вызывать

побочные эффекты со стороны органа зрения. Среди заболеваний глаза и его придаточного аппарата при терапии дексаметазоном, преднизолоном и гидрокортизоном самым распространенным осложнением является заднекапсулярная стероидная катаракта (СК) [16, 16]. Интерес к поиску механизмов развития СК как осложнению стероидной терапии при системных заболеваниях проявляли многие исследователи. Диагноз «катаракта» был поставлен 39% пациентов, получавших длительное лечение ГКС по поводу ревматоидного артрита, однако у них не было отмечено значительного снижения зрения [18]. Развитие билатеральной заднекапсулярной катаракты наблюдалось у пациентов с ревматоидным артритом, получавших ГКС, в 48% случаев [19]. Заднекапсулярную стероидную катаракту выявляют у 60% пациентов, перенесших трансплантацию почки и получающих стероидную терапию. Авторы отмечают, что степень помутнения хрусталика зависела от длительности и дозы получаемого преднизолона; необходимость хирургического лечения катаракты была всего лишь в одном случае среди всех обследованных [20].

Независимо друг от друга разные авторы установили возможность развития заднекапсулярной катаракты у детей с нефротическим синдромом на фоне длительного лечения ГКС. По данным этих исследований, СК может развиваться в 14–38% случаев, однако большая часть зафиксированных изменений не вызывала значительного снижения зрения и ухудшения качества жизни пациентов [21, 22]. При обследовании 95 детей, получавших длительную ГКС-терапию по поводу бронхиальной астмы и ювенильного хронического артрита, в 24% случаев выявлено помутнение задней капсулы хрусталика [23]. При исследовании воздействия ингаляционных ГКС у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких была определена зависимость риска СК от дозы флутиказона пропionato. Вероятность помутнения хрусталика варьировала от 16,24 до 39,6% [24].

В 2018 году опубликованы результаты наблюдения за развитием катаракты у пациентов с диагнозом «миодистрофия Дюшенна». По оценке исследователей, распространенность СК составила 22,4%, при этом первое обнаружение катаракты наблюдалось через  $6,5 \pm 3,6$  года от начала ГКС-терапии, а хирургическое лечение катаракты было показано лишь 1,4% пациентов [25]. В 2018 году продемонстрирована зависимость вероятности помутнения хрусталика от дозы ГКС у пациентов с диагнозом «системная красная волчанка» [26].

Среди пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови катаракта – одно из самых распространенных осложнений, поражающих глазное яблоко. В исследовании 2017 года отмечено развитие катаракты у 19% пациентов, получавших

длительную ГКС-терапию (в течение 8,5 года) [27]. В мониторинге длительного применения пероральных ГКС выявлено, что наиболее подвержены офтальмологическим осложнениям пациенты, принимающие преднизолон в дозе более 5 мг в течение 1 месяца и дольше [28]. При этом отмечен не только дозозависимый эффект, но и скорость получения суммарной дозы препаратов: более быстрое развитие офтальмологических осложнений возможно при применении пульс-терапии ГКС, нежели при длительном приеме меньших доз. Авторы описывают зависимость «доза–ответ» с наибольшей распространенностью катаракты (39,6%) при применении флутиказона в дозе 501–1000 мкг/сут [24].

В исследовании 2018 года также был показан эффект зависимости сохранения прозрачности хрусталика от дозы препарата: выявлено, что применение преднизолона в дозе более 7,5 мг/сут увеличивает риск развития катаракты в 2 раза по сравнению с применением более низких доз [26]. Средняя кумулятивная доза ГКС у пациентов с катарактой составляла 338,4 мг/кг, а длительность применения – 58 недель, что привело к образованию заднего субкапсулярного помутнения хрусталика у 26,8% обследованных [29]. Развитие катаракты наблюдалось также у 22,4% пациентов, получавших ГКС длительно – в течение  $6,5 \pm 3,6$  года [25]. Многие авторы отмечают важность правильного подбора дозы препарата, поскольку при нерациональной терапии риск развития СК увеличивается с 18 до 47% [30].

Анализируя работы, посвященные риску развития катаракты у пациентов с гемобластозами, необходимо учитывать, что многие из них получают не только ГКС, но и лучевую терапию, которая сама по себе является причиной помутнения хрусталика. Выявлен высокий риск развития катаракты при лучевой нагрузке более 8 Гр у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [31]. В исследованиях, направленных на изучение отсроченных осложнений лечения гемобластов, авторы отмечают, что наибольший риск развития катаракты был связан с лучевой терапией: лучевая нагрузка составляла от 10,9 до 60% в зависимости от режима и суммарной дозы облучения [32, 33].

С 1995 года в течение 2–18 лет проводилось наблюдение за пациентами после ТГСК. Максимальный риск развития катаракты выявлен у пациентов, перенесших однократное общее облучение тела в дозе 12 Гр и выше. При этом ГКС-терапия после ТГСК рассматривалась как самостоятельный фактор, способствующий помутнению волокон хрусталика [34].

В исследовании 1993 года катаракту выявили у 62% пациентов, перенесших ТГСК. Авторы выдвинули теорию синергичной связи лучевой нагрузки до

трансплантации и ГКС-терапии после трансплантации [35]. В результате наблюдения за пациентами с апластической анемией и гемобластомами, перенесшими ТГСК, было предположено, что максимальный риск развития катаракты связан с лучевой нагрузкой (до 15,75 Гр), а также с длительным применением ГКС-терапии на фоне хронической болезни «трансплантат против хозяина» [36]. В исследовании 1985 года, проведенном с участием 37 детей с ОЛЛ, выявлено наличие задней субкапсулярной катаракты в 32% случаев, однако следует обратить внимание, что обследуемые пациенты перенесли не только ГКС-терапию, но и краниальное облучение [37]. В 1993 году было выявлено развитие СК у 23% детей, перенесших ТГСК по поводу острого лейкоза и апластической анемии [38].

Исследование, проведенное с участием 271 пациента, перенесшего ТГСК, показало, что в зависимости от режима кондиционирования развитие катаракты наблюдалось в 41,7% случаев использования схемы с фракционным облучением тела и у 12,5% пациентов, получавших бусульфан без облучения. За 20 лет наблюдения число случаев возникновения катаракты в группе с облучением увеличивалось до 78% без достижения «плато» по данному параметру. Высокая кумулятивная доза ГКС, по мнению авторов, стала кофактором, увеличивающим риск развития катаракты [39].

Хрусталик – изолированная структура; он отделен от окружающих его тканей глаза собственной капсулой и не имеет естественного кровотока, поэтому его трофика обеспечивается диффузией с внутриглазной жидкостью. Анатомо-физиологические особенности хрусталика легли в основу теории биохимических изменений внутриглазной жидкости, приводящих к развитию катаракты. В 1984 году было проведено исследование по изучению биохимических процессов, происходящих в хрусталике. В результате выдвинуто предположение о зависимости изменения состава клеточных мембран хрусталика от химического воздействия. Установлено, в частности, что концентрация фосфолипидов в хрусталике была больше, чем холестерина, сложных эфиров холестерина и других нейтральных липидов. С возрастом и на фоне развития катаракты отметили заметное снижение содержания фосфолипидов в мембранах, при этом холестерин достигал примерно 40% общего количества липидов. Был предположен патологический механизм, при котором агрегация растворимых белков, их связь с мембранами клеток и волокнами хрусталика, а также изменение мембранной функции вследствие потери фосфолипидов ведут к потере прозрачности хрусталика [40].

В 1987 году опубликованы результаты исследования воздействия ГКС на животной модели. В эксперименте отмечено значительное снижение числа не-

протеинсульфгидрильных (-SH) групп и аскорбиновой кислоты в хрусталике и водянистой влаге. Заподозрен механизм стероид-индуцированного повреждения белков кристаллинов, входящих в состав хрусталика, поддерживающих его структуру и прозрачность, что приводит к открытию -SH групп с последующим увеличением восприимчивости к окислению. Авторы предположили, что уменьшение содержания аскорбиновой кислоты отражало эффект нарушения глутатионовой системы, отвечающей за транспорт аминокислот, а защитное действие, оказываемое витамином Е и аскорбиновой кислотой, достигается путем противодействия этому окислению [41].

В 1994 году проведен ряд исследований на животной модели (куриных эмбрионах). С помощью электронной микроскопии исследовали зоны помутнения хрусталиков и обнаружили множественные вакуоли разных размеров, возникающих в межклеточном пространстве между волокнами хрусталика вокруг его ядра, которые приводили к снижению прозрачности изучаемой среды [42]. В 2002 году предположен механизм образования катаракты, вызванной ГКС, на той же животной модели – куриных эмбрионах, обработанных различными гормональными препаратами, такими как андроген, эстроген и минералокортикоиды, а также глюкокортикостероиды. Изучали действие ГКС-препаратов как в клеточной культуре, так и при системном применении; в обоих случаях оценивали прозрачность хрусталиков. В результате установлено, что метилтестостерон (андроген), эстрадиол и этинилэстрадиол (эстроген), прогестерон и 19-нор-этистерон (прогестин) не вызывали образования катаракты при системном применении, в отличие от дексаметазона и гидрокортизона. В изолированной культуре клеток хрусталика цыпленка волокна могли стать непрозрачными в присутствии тестостерона, эстрадиола и альдостерона, а также дексаметазона и гидрокортизона в аналогичной дозе ( $> 3 \times 10^{-5}$  моль/л) [43]. В 2001 году в эксперименте на кроликах подтвердили метаболические изменения хрусталика, вызванные длительным местным лечением дексаметазоном. Авторы выявили снижение содержания глутатионсульфата и мио-инозита, что привело к ингибированию глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и последующему повышению концентрации метаболитов глюкозы. Эти наблюдения легли в основу теории механизма стероид-индуцированного помутнения хрусталика [44].

В 2008 году был показан эффект апоптоза в клетках хрусталика при применении дексаметазона. Низкие дозы этого препарата (0,1 мкМ) приводили к увеличению пролиферации эпителиальных клеток хрусталика (ЭКХ). Степень апоптоза была выше в ЭКХ, подвергшихся воздействию 1; 10 и 100 мкМ

дексаметазона, что отразилось на морфологии ядер клеток. Апоптоз был также подтвержден измерением активации фермента каспазы-3. Авторы предложили теорию проапоптотического действия дексаметазона не через глюкокортикоидный рецептор. Низкие дозы дексаметазона вызывают умеренное увеличение пролиферации культивируемых ЭКХ, а более высокие его концентрации приводят к дозозависимому увеличению апоптоза [45].

В исследовании 2011 года показано, что изменение относительного содержания кристаллинов значительно меняет свойства волокон хрусталика, подвергнутых воздействию дексаметазона. Постепенно уменьшающийся нативный  $\alpha$ -кристаллин, пониженная экспрессия  $\beta$ -,  $\beta A1$ -,  $\beta A4$ - и  $\beta B1$  могли способствовать дегидратации, повышению растворимости и уменьшению прозрачности исследуемой среды. Таким образом, по мнению авторов, множественные кристаллины могут быть уязвимы к действию ГКС, что ведет к помутнению волокон хрусталика [46].

В 2013 году *C. Wang* и соавт. в исследовании на крысах показали, что в присутствии фактора роста фибробластов-2 (ФРФ2) дексаметазон способствовал пролиферации клеток, покрытию задней капсулы и ингибировал удлинение клеток [47].

В 2014 году выдвинуто предположение о том, что помутнение хрусталика способен вызывать десмостерол (E2012) – предшественник холестерина. В своем исследовании авторы связали это с длительным повышением лентикулярного десмостерола (24-дегидрохолестерина), конечного предшественника холестерина, и снижением лентикулярного холестерина. Исследования *in vitro* показали, что E2012 ингибирует  $3\beta$ -гидроксистерол-24-редуктазу на заключительном этапе биосинтеза холестерина. При образовании катаракты лентикулярная концентрация E2012 *in vivo* после 13-недельной экспозиции была значительно выше, чем при ингибировании *in vitro*. Повышение десмостерола и снижение содержания холестерина также наблюдались в печени, плазме и предшествовали таковым в хрусталике. Эти результаты пока-

зали, что E2012 индуцирует катаракту у крыс путем ингибирования  $3\beta$ -гидроксистерол-24-редуктазы на заключительном этапе синтеза холестерина с соответствующим повышением десмостерола в хрусталике. Этим изменениям предшествуют изменения десмостерола, которые могут служить прогностическим биомаркером помутнения лентикулярной ткани [48].

## ВЫВОДЫ

Суммируя приведенные данные литературы, можно предположить, что повышение концентрации ГКС во внутриглазной жидкости приводит к изменению окислительно-восстановительных процессов в хрусталике и является катализатором апоптоза ЭКХ, приводя к его помутнению. Результаты проведенных исследований по изучению биохимических изменений, приводящих к уменьшению прозрачности хрусталика, позволяют предположить, что у пациентов с гемобластомами происходит ряд метаболических изменений во внутриглазной жидкости и хрусталике. Это явление, возможно, связано как с глюкокортикостероидной и лучевой терапией, так и с биохимическим атипизмом опухолевых клеток, циркулирующих в кровотоке. Механизм развития катаракты у этой группы пациентов до сих пор остается дискуссионным. Изучение этого вопроса – актуальная задача, решение которой позволит выявить факторы риска помутнения хрусталика у пациентов с гемобластомами, что особенно важно в педиатрической практике.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**Smirnova A.B.** ORCID <http://orcid.org/0000-0002-3585-7595>

**Pershin B.S.** ORCID <http://orcid.org/0000-0002-6481-8608>

**Myakova N.V.** ORCID <http://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

## Литература

1. Румянцев А.Г., Панков Д.Д. Актуальные проблемы подростковой медицины. – М., 2002; 375 с.
2. Ткаченко И.В., Бородин И.Д., Коняхина Ю.А., Румянцев А.Г. Медико-социальные особенности адаптации семьи с ребенком, страдающим онкологическим заболеванием. Материалы IV Съезда детских онкологов и онкогематологов России с международным участием «Настоящее и будущее детской онкологии». – М.: 2008; 154–5.
3. Масчан М.А., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей. Онкогематология, 2006; 2 (1): 50–63.
4. Stiller C.A., Kroll M.E., Boyle P.J., Feng Z. Population mixing, socioeconomic status and incidence of childhood leukaemia in England and Wales: analysis by census ward. Br J Cancer 2008; 98 (5): 1006–11.
5. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочаева Е.В., Флейшман Е.В., Алейникова О.В., Наседкина Т.В. и др. Долгосрочные результаты комбинированного лечения острого промиелоцитарного лейкоза у детей и подростков с использованием генно-направленной терапии. Терапевтический архив 2007; 7: 26–30.
6. Варфоломеева С.П., Добренков К.В. Саркомы мягких тканей. Гематология/онкология детского возраста (Под общ.

- ред. А.Г. Румянцев, Е.В. Самочатовой). – М.: 2004: 635–52.
7. Nakata K., Ito Y., Magadi W., Bonaventure A., Stiller C.A., Katanoda K., et al. Childhood cancer incidence and survival in Japan and England: A population-based study (1993–2010). *Cancer Sci* 2018; 109 (2): 422–34.
  8. Ткаченко И.В., Бородина И.Д. Оценка влияния заболевания на качество жизни детей с онкогематологическими заболеваниями. *Вестник Российского государственного медицинского университета* 2008; 4: 155–6.
  9. Phelps H.M., Kaviani S., Borinstein S.C., Lovvorn H.N. 3rd. Biological Drivers of Wilms Tumor Prognosis and Treatment. *Children (Basel)* 2018; 5 (11): 145.
  10. Peña-Hernandez A., Ortiz R., Garrido C., Gomez-Garcia W., Fuentes-Alabi S., Martinez R., et al. Outcome of pediatric non-Hodgkin lymphoma in Central America: A report of the Association of Pediatric Hematology Oncology of Central America (AHOPCA). *Pediatr Blood Cancer* 2019 Jan 24: e27621.
  11. Maxwell R., Luksik A.S., Garzon-Muvdi T., Yang W., Huang J., Bettegowda C., et al. Population-based Study Determining Predictors of Cancer-Specific Mortality and Survival in Pediatric High-grade Brainstem Glioma. *World Neurosurg* 2018 Nov; 119: e1006–e1015.
  12. Al Ali A., Kletke S., Gallie B., Lam W.C. Retinoblastoma for Pediatric Ophthalmologists. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018; 7 (3): 160–8.
  13. Досимов Ж.Б., Желудкова О.И., Бородина И.Д. и др. Физическое развитие детей с острым лимфобластным лейкозом в ремиссии. Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» – М., 2004; 653.
  14. Бородина И.Д., Желудкова О.Г., Филиппова Н.Е., Бухны А.Ф. Комплексная реабилитация детей в ремиссии острого лимфобластного лейкоза в условиях санатория. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2003; 2 (1): 31–5.
  15. Ткаченко И.В., Бородина И.Д., Цейтлин Г.Я., Румянцев А.Г. Качество жизни как основа реабилитационных программ в детской онкологии. Материалы сборника научных трудов «Союз опыта и молодости в науке и практике здравоохранения» – Тверь: РИЦ ТГМА; 2009: 241–52.
  16. Fardet L., Hanslik T., Blanchon T., Perdoncini-Roux A., Kettaneh A., Tiev K.P., et al. Long-term systemic corticosteroid-therapy associated measures: description of the French internal medicine physicians' practices. *Rev Med Interne* 2008; 29 (12): 975–80.
  17. Movahedi M., Costello R., Lunt M., Pye S.R., Sergeant J.C., Dixon W.G. Oral glucocorticoid therapy and all-cause and cause-specific mortality in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *Eur J Epidemiol* 2016; 31 (10): 1045–55.
  18. Black R.L., Oglesby R.B., Sallmann L., Bunim J.J. Posterior Subcapsular Cataracts Induced by Corticosteroids in Patients with Rheumatoid Arthritis. *JAMA* 1960; 174 (2): 166–71.
  19. Crews S.J. Posterior Subcapsular Lens Opacities in Patients on Long-term Corticosteroid Therapy. *Br Med J* 1963; 1 (5346): 1644–7.
  20. Fine R.N., Offner G., Wilson W.A., Mickey M.R., Pennisi A.F., Malekzadeh M.H. Posterior subcapsular cataracts: posttransplantation in children. *Ann Surg* 1975; 182 (5): 585–9.
  21. Brocklebank J.T., Harcourt R.B., Meadow S.R. Corticosteroid-induced cataracts in idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1982; 57 (1): 30–4.
  22. Limaye S.R., Pillai S., Tina L.U. Relationship of steroid dose to degree of posterior subcapsular cataracts in nephrotic syndrome. *Ann Ophthalmol* 1988; 20 (6): 225–7.
  23. Krásný J., Kozáková V., Odehnal M. Steroid cataracts in children. *Cesk Pediatr* 1992; 47 (6): 334–7.
  24. Nath T., Roy S.S., Kumar H., Agrawal R., Kumar S., Satsangi S.K. Prevalence of Steroid-Induced Cataract and Glaucoma in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Attending a Tertiary Care Center in India. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017; 6 (1): 28–32.
  25. Rice M.L., Wong B., Horn P.S., Yang M.B. Cataract development associated with long-term glucocorticoid therapy in Duchenne muscular dystrophy patients. *J AAPOS* 2018; 22 (3): 192–6.
  26. Davidson J.E., Fu Q., Rao S., Magder L.S., Petri M. Quantifying the burden of steroid-related damage in SLE in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med* 2018; 14: 5 (1).
  27. Wong B.L., Rybalsky I., Shellenbarger K.C., Tian C., McMahon M.A., Rutter M.M., et al. Long-Term Outcome of Interdisciplinary Management of Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Receiving Daily Glucocorticoid Treatment. *J Pediatr* 2017; 182: 296–303.
  28. Mundell L., Lindemann R., Douglas J. Monitoring long-term oral corticosteroids. *BMJ Open Qual* 2017; 6 (2): e000209.
  29. Gaur S., Joseph M., Nityanandam S., Subramanian S., Koshy A.S., Vasudevan A., Phadke K.D., Iyengar A. Ocular complications in children with nephrotic syndrome on long term oral steroids. *Indian J Pediatr* 2014; 81 (7): 680–3.
  30. Agrawal V., Devpura K., Mishra L., Agarwal S. Study on Steroid Induced Ocular Findings in Children with Nephrotic Syndrome. *J Clin Diagn Res* 2017; 11 (3): SC05–SC06.
  31. Calissendorff B., Bolme P., el Azazi M. The development of cataract in children as a late side-effect of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7 (6): 427–9.
  32. Belkacemi Y., Labopin M., Vernant J.P., Prentice H.G., Tichelli A., Schattenberg A., et al. Cataracts after total body irradiation and bone marrow transplantation in patients with acute leukemia in complete remission: a study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (3): 659–68.
  33. Belkacemi Y., Ozsahin M., Pène F., Rio B., Laporte J.P., Leblond V., et al. Cataractogenesis after total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35 (1): 53–60.
  34. Benyunes M.C., Sullivan K.M., Deeg H.J., Mori M., Meyer W., Fisher L., et al. Cataracts after bone marrow transplantation: long-term follow-up of



- adults treated with fractionated total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (3): 661–70.
35. Bautista Juanes J.A., Theischen M., Beelen D.W., Pauleikhoff D., Koch J.M., Waubke T.N., Wessing A. Ocular complications of long-term survival of bone marrow transplantation. A prospective study with 21 patients. *Klin Monbl Augenheilkd* 1993; 202 (2): 110–5.
  36. Deeg H.J., Flournoy N., Sullivan K.M., Sheehan K., Buckner C.D., Sanders J.E., et al. Cataracts after total body irradiation and marrow transplantation: a sparing effect of dose fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10 (7): 957–64.
  37. Elliott A.J., Oakhill A., Goodman S. Cataracts in childhood leukaemia. *Br J Ophthalmol* 1985 Jun; 69 (6): 459–61.
  38. Calissendorff B.M., Bolme P. Cataract development and outcome of surgery in bone marrow transplanted children. *Br J Ophthalmol* 1993; 77 (1): 36–8.
  39. Horwitz M., Auquier P., Barlogis V., Contet A., Poiree M., Kanold J., et al. Incidence and risk factors for cataract after haematopoietic stem cell transplantation for childhood leukaemia: an LEA study. *Br J Haematol* 2015; 168: 518–25.
  40. Zigman S., Paxhia T., Marinetti G., Girsch S. Lipids of human lens fiber cell membranes. *Curr Eye Res* 1984; 3 (7): 887–96.
  41. Costagliola C., Iuliano G., Menzione M., Apponi-Battini G., Auricchio G. Effect of topical glucocorticoid administration on the protein and nonprotein sulfhydryl groups of the rabbit lens. *Ophthalmic Res* 1987; 19 (6): 351–6.
  42. Uga S., Nishigori H., Ishikawa S. Morphological study on glucocorticoid-induced cataract in developing chick embryo. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 32 (7): 415–20.
  43. Kosano H., Nishigori H. Steroid-induced cataract: other than in the whole animal system, in the lens culture system, androgens, estrogens and progestins as well as glucocorticoids produce a loss of transparency of the lens. *Dev Ophthalmol* 2002; 35: 161–8.
  44. Pescosolido N., Miccheli A., Manetti C., Iannetti G.D., Feher J., Cavallotti C. Metabolic changes in rabbit lens induced by treatment with dexamethasone. *Ophthalmic Res* 2001; 33 (2): 68–74.
  45. Petersen A., Carlsson T., Karlsson J.O., Jonhede S., Zetterberg M. Effects of dexamethasone on human lens epithelial cells in culture. *Mol Vis* 2008; 14: 1344–52.
  46. Wang L., Liu D., Liu P., Yu Y. Proteomics analysis of water insoluble-urea soluble crystallins from normal and dexamethasone exposed lens. *Mol Vis* 2011; 17: 3423–36. Epub 2011 Dec 28.
  47. Wang C., Dawes L.J., Liu Y., Wen L., Lovicu F.J., McAvoy J.W. Dexamethasone influences FGF-induced responses in lens epithelial explants and promotes the posterior capsule coverage that is a feature of glucocorticoid-induced cataract. *Experimental Eye Research* 2013; 111: 79–87.
  48. Nakano-Ito K., Fujikawa Y., Hihara T., Shinjo H., Kotani S., Suganuma A., et al. E2012-induced cataract and its predictive biomarkers. *Toxicol Sci* 2014; 137 (1): 249–58.