

Для цитирования: Лукашина, У.Э. Применение новых технологий кросслинкинга в терапии тяжелых патологий роговицы различной этиологии у собак и кошек / Лукашина У.Э., Артиушина, Ю.Ю. // Российский ветеринарный журнал. — 2021. — № 3. — С. 14–24. DOI:10.32416/2500-4379-2021-3-14-24
For citation: Lukashina U.E., Artiushina J.Yu., Cross-linking new technologies application in the treatment of severe corneal pathologies of various etiologies in dogs and cats, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2021, No. 3, pp. 14–24. DOI:10.32416/2500-4379-2021-3-14-24

УДК 619: 617.713: 616-08
DOI:10.32416/2500-4379-2021-3-14-24
RAR

Применение новых технологий кросслинкинга в терапии тяжелых патологий роговицы различной этиологии у собак и кошек

У.Э. Лукашина, ветеринарный врач-офтальмолог (l-ylia@mail.ru),

Ю.Ю. Артиушина, кандидат ветеринарных наук, ветеринарный врач-офтальмолог (dobro450@mail.ru).

Научный консультант: А.Г. Шилкин, кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, руководитель Центра ветеринарной офтальмологии доктора Шилкина А.Г. (shilkin555@mai.ru)

Центр ветеринарной офтальмологии доктора Шилкина А.Г. (129323, Москва, ул. Снежная, д.13 корп.1) (eyevet.ru).

В статье представлены результаты клинического применения новой технологии — УФ-кросслинкинга роговичного коллагена — в комплексной терапии таких тяжелых патологий роговицы у собак и кошек, как септические язвы, осложненные кератомалацией, кератэктазии различного генеза, ЭДД роговицы. Мы часто применяем УФ-кросслиндинг в качестве альтернативы реконструктивной хирургии роговицы и как этап в подготовке собственного ложа роговицы реципиента и донорского трансплантата в ходе операций кератопластики у собак и кошек. Эффект лечебной процедуры кросслинкинга достигается путем фотополимеризации волокон коллагена стромы роговицы при комбинированном воздействии фотосенсибилизатора (раствора рибофлавина) и ультрафиолетового излучения с определенной длиной волны. После выполнения кросслинкинга удаётся достичь повышения биомеханической и биохимической устойчивости роговицы, наблюдать дегидратационный и антимикробный эффекты. Статья содержит информацию об этапах и результатах применения нескольких методов роговичного коллагена, которые успешно используются нами в клинической практике у собак и кошек: А-CXL, PACK, M-CXL, метод кросслинкинга-модификации донорского гетерологичного трансплантата как этапа кератопластики. На основании полученных нами клинических результатов можно сделать вывод, что кросслиндинг роговицы у собак и кошек обладает высоким лечебным потенциалом и является перспективным методом лечения тяжелых кератопатий в случаях слабой эффективности традиционных схем медикаментозной терапии.

Ключевые слова: кросслиндинг роговичного коллагена, язвы роговицы, кератомалация, кератэктазия, эндотелиально-эпителиальная дистрофия роговицы, рибофлавин, трансплантация роговицы, собаки, кошки.

Cross-linking new technologies application in the treatment of severe corneal pathologies of various etiologies in dogs and cats

U.E. Lukashina, veterinary ophthalmologist (l-ylia@mail.ru),

J.Yu. Artiushina, PhD in Veterinary Sc., veterinary ophthalmologist (dobro450@mail.ru)

Scientific consultant: A.G. Shilkin, PhD in Medicine Sc., ophthalmologist, Head of Ophthalmologic veterinary center of DVM Shilkin A.G. (shilkin555@mai.ru).

Ophthalmologic veterinary center of DVM Shilkin A.G. (13/1, Snezhnaya str., Moscow, 129323).

The article presents the results of the clinical application of new technology — UV-corneal collagen cross-linking procedure, which we use in the complex therapy of severe corneal pathologies for dogs and cats: septic ulcers complicated by keratomalacia, keratectasias of various origins, endothelial-epithelial corneal dystrophies. The UV cross-linking method is often performed by us as a stage in the preparation of a donor graft during keratoplasty operations in dogs and cats. The effect of the cross-linking treatment procedure is achieved by photopolymerizing collagen fibers of corneal stroma under the combined action of photosensitizer (riboflavin solution) and ultraviolet radiation with a certain wavelength. After cross-linking, it is possible to achieve increase in the biomechanical and biochemical stability of the cornea, to observe dehydration and antimicrobial effects. The article contains information about the stages and results of several methods of UV-corneal collagen cross-linking, which we successfully use in clinical practice in dogs and cats: A-CXL method, PACK-CXL, M-CXL, method of cross-linking modification of donor heterologous graft as a stage in performing keratoplasty surgery to recipient. Based on our clinical results, we can conclude that corneal cross-linking in dogs and cats has a high therapeutic potential and is a promising method for treating severe keratopathies in cases of weak effectiveness of traditional drug therapy regimens.

Keywords: corneal collagen cross-linking, corneal ulcers, corneal melting, keratectasis, endothelial-epithelial corneal dystrophy, riboflavin, corneal transplantation, dogs, cats.

Сокращения: АФК — активные формы кислорода, УФ — ультрафиолетовое излучение, ЭЭД — эпителиально-эндотелиальная дистрофия, CXL — corneal collagen cross-linking (кросслинкинг роговицы), А-CXL — accelerated corneal collagen cross-linking (акселерированный кросслинкинг коллагена роговицы), РАСК-CXL — photo activated chromophore for keratitis corneal cross-linking (кросслинкинг и фотоактивация хромофоров для лечения кератитов), М-CXL — modified corneal collagen cross-linking (модифицированный кросслинкинг коллагена роговицы), PRP — platelet rich plasma (обогащенная тромбоцитами плазма)

Введение

Заболевания роговицы остаются самыми распространенными патологиями органа зрения у мелких домашних животных [9, 12, 14, 17]. В ветеринарную офтальмологическую практику внедрено множество новых методов лечения заболеваний роговицы: применение аутосыворотки [2]; PRP-терапия [10]; хирургическая коррекция дефектов роговицы аутоконъюнктивальным лоскутом, корнеосклеральным лоскутом или амниотической мембраной; лечебная передняя послойная и сквозная кератопластика с использованием криоконсервированных или дегидратированных гетерологичных трансплантатов роговицы [1...3]; сочетанная антибиотикотерапия [8], использование стимуляторов регенерации роговицы глаза [1] и синтетических клеевых композиций [3, 4]. Однако, тяжелые патологии роговицы (септические язвы, осложненные кератомалацией, кератэктазией) являются urgentными состояниями, которые при отсутствии должной лечебной коррекции могут привести к потере зрительной функции или самого глазного яблока [5, 7]. Классическая схема терапии таких патологий включает в себя применение антимикробных препаратов местного действия в сочетании с кератопротекторами и стимуляторами регенерации роговицы глаза. При отсутствии положительной динамики от консервативной терапии для спасения глаза проводят объемные, сопряженные с необходимостью общей анестезии, оптико-реконструктивные операции сквозной и послойной кератопластики, что требует высокой квалификации хирурга и наличия специального оборудования. Кроме того, довольно сложно оказать консервативное терапевтическое воздействие на процесс ЭЭД роговицы, особенно когда площадь поражения роговицы обширна, что отрицательно сказывается на зрительных функциях животного.

Зачастую единственной альтернативой хирургическому лечению при таких тяжелых состояниях роговицы является новая технология — кросслинкинг роговицы. Данная технология эффективна, физиологична; животным спокойного поведения при ее использовании иногда даже не требуется общая анестезия. В особо тяжелых клинических случаях, когда необходимо хирургическое вмешательство, мы применяем кросслинкинг как этап в подготовке донорского трансплантата и собственного ложа ро-

говицы реципиента (при операциях кератопластики у собак и кошек).

В комплексной терапии осложненных инфекционных патологий роговицы у кошек и собак, а также как один из вариантов консервативного лечения ЭЭД роговицы, в «Центре ветеринарной офтальмологии доктора Шилкина А.Г.» мы успешно используем процедуру УФ-кросслинкинга роговичного коллагена — CXL. Эта процедура, которую первоначально предложили T. Seiler, E. Spoerl G. Wollensak и начали внедрять в медицину человека в начале 2000-х годов, представляет собой одно из перспективных направлений в лечении тяжелых патологий роговицы. Она позволяет остановить прогрессирование процессов кератомалации и кератэктазии различной этиологии. Лечебный эффект достигается путем фотополимеризации волокон коллагена стромы роговицы при комбинированном воздействии фотосенсибилизатора (раствор рибофлавина) и УФ-излучения определенной длины волны. Медицинские исследования доказали, что после выполнения УФ-кросслинкинга повышается биомеханическая и биохимическая устойчивость роговицы, а также наблюдается дегидратационный и антимикробный эффекты [11, 16, 18, 20]. Технология УФ-кросслинкинга в медицине человека имеет несколько модификаций. В мировой медицинской прессе опубликовано множество научных работ о кросслинкинге с частичной дезэпителизацией роговицы, локальном кросслинкинге, трансэпителиальном кросслинкинге, фемтокросслинкинге.

В ветеринарной медицине метод кросслинкинга роговичного коллагена (CXL) начали использовать в клинической практике сравнительно недавно. Учитывая небольшое количество публикаций и практических данных об эффективности стандартных и акселерированных методик у животных, данная тема является актуальной и представляет большой практический интерес.

Цель исследования

Оценить эффективность различных модификаций кросслинкинга роговичного коллагена (CXL) у кошек и собак с такими тяжелыми патологиями роговицы, как септические язвы роговицы, осложненные кератомалацией, кератэктазией, ЭЭД роговицы.

Материалы и методы

Представленные данные являются фрагментом комплексных исследований, выполненных нами на базе «Центра ветеринарной офтальмологии доктора Шилкина А.Г.» (г. Москва) в период 2019–2020 гг.

В исследование включили 85 животных-пациентов (38 кошек, 47 собак) с диагнозами: язвы роговицы осложненные кератомалацией, кератэктазией и ЭЭД. Кроме того, выполнены исследования по использованию кросслинкинг-модифицированных донорских трансплантатов роговицы для кератопластики у собак и кошек.

Распределение животных на группы в зависимости от патологического процесса в роговице
Animals distribution into groups depending on the pathological process in the cornea

Группы животных	Число и вид животных
1-я — пациенты с ЭЭД роговицы	18: 18 собак
2-я — с кератэктазиями	10: 7 кошек и 3 собаки
3-я — с септическими процессами роговицы	35: 19 кошек и 16 собак
4-я — пациенты, которым была проведена сквозная кератопластика с использованием кросслинкинг-модифицированных донорских трансплантатов	22: 12 кошек и 10 собак

Обследование пациентов. Всем животным проводили комплексное офтальмологическое обследование. При офтальмологическом осмотре с помощью бинокулярного налобного осветителя оценивали положение глазных яблок в орбите, положение и целостность век, наличие патологических выделений в конъюнктивальных мешках. При выявлении клинических признаков снижения слезопродукции выполняли тест Ширмера. Затем портативной целевой лампой («Shin Nippon», Япония; «KOWA SL17», Япония) выполняли биомикроскопию в затемненном помещении, осматривали видимую часть склеры, покрывающую ее конъюнктиву, роговицу, оценивали состояние передней камеры глаза, радужной оболочки, хрусталика. Внутриглазное давление определяли рикошетным методом с помощью электронного ветеринарного тонометра («Tonovet», Icare). Витальный тест с флуоресцеином применяли в виде инстилляций в конъюнктивальный мешок 1%-го раствора натриевой соли флуоресцеина, после чего смывали излишки красителя 1...5 мл физиологического раствора и исследовали окрашенную область в кобальтовом фильтре целевой лампы. Состояние сетчатки, диска зрительного нерва и сосудов исследовали методом прямой и непрямой офтальмоскопии. При тотальной непрозрачности сред глаза, чтобы исключить эндофтальмит, гемофтальм, отслоение сетчатки и сосудистой оболочки, выполняли ультразвуковое исследование с использованием офтальмологического высокочастотного датчика («Accutome», USA).

Исследование пациентов перед общей анестезией включало в себя общий клинический и биохимический анализы крови и эхокардиографию.

Лечение. Процедура УФ-кросслинкинга осуществлялась нами как с использованием общей анестезии, так и без седации (у животных спокойного поведения), с проведением топической анестезии глаза 0,5%-м раствором проксиметакаина гидрохлорида или 0,4%-м раствором оксибупрокаина гидрохлорида. УФ-кросслинкинг роговичного коллагена проводили животным, используя сертифицированный

медицинский прибор — «Аппарат для фототерапии роговицы» и прибор «УфаЛинк». «Аппарат для фототерапии роговицы» имеет единственный режим — длина волны 370 нм, мощность 5 мВт/см², время экспозиции 18 минут. Его преимуществом является возможность изменять паттерны, используя принцип диафрагмирования. Прибор «УфаЛинк» обеспечивает излучение лишь на заданный диаметр, но при этом можно изменять мощность (от 3 мВт/см² до 30 мВт/см²) и время экспозиции (от 30-ти до 3-х минут), что позволяет выполнять эту процедуру у спокойных животных без общей анестезии. УФ-облучение роговицы проводили согласно выбранному протоколу и входящему показанию.

ЭЭД дистрофия роговицы — тяжелое заболевание с локализацией патологического процесса в десцеметовой мембране и заднем эпителии роговицы; характеризуется необратимым уменьшением количества эндотелиальных клеток. ЭЭД у собак может быть первичным, то есть генетически детерминированным заболеванием (бостон-терьеры, карликовые таксы, чихуа-хуа); поражения глаз при этом чаще симметричны. Однако подобное состояние может возникать после перенесенных тяжелых воспалительных процессов (кератитов, увеитов) и интраокулярных хирургических манипуляций. ЭЭД трудно поддается медикаментозной терапии, особенно когда площадь поражения роговицы обширна, что отрицательно сказывается на зрительных функциях животного.

Для лечения собак с ЭЭД роговицы (n=18) мы выбрали наиболее положительно зарекомендовавший себя в медицинской офтальмологии — «Дрезденский протокол», который включает в себя механическое удаление поверхностного эпителия роговицы для лучшего проникновения в строму раствора рибофлавина и УФ-облучение, обеспечивающее фотополимеризацию коллагеновых волокон в структуре роговицы и повышение ее биомеханической жесткости. Мы выполняли дезэпителизацию роговицы офтальмологическим алмазным бором Algerbrush («an-vision» Inc.) с рабочей частью 3,5 мм (рис. 1, 2). Затем инстиллировали 0,1%-й раствор рибофлавина на 20%-м растворе декстрана и облучали в установленных параметрах: длина волны 365...370 нм, мощность излучения — 3 мВт/см², время экспозиции — 30 минут.

Кератэктазия — прогрессирующее дистрофическое заболевание роговицы вследствие патологических процессов в задних отделах стромы, десцеметовой мембране и эндотелии, которое характеризуется нарушением сферичности роговицы, образованием отека в толще стромы вплоть до формирования булл (рис. 3). Для УФ-кросслинкинга при кератэктазиях у кошек и собак (n=10) мы применяли форсированные инстилляции гипертонических растворов (3%-й натрия хлорид в подготовительный период) и комбинацию 0,1%-го раствора рибофлавина и 20%-го раствора декстрана, которая способна дегидратировать роговицу и тем самым уменьшить ее

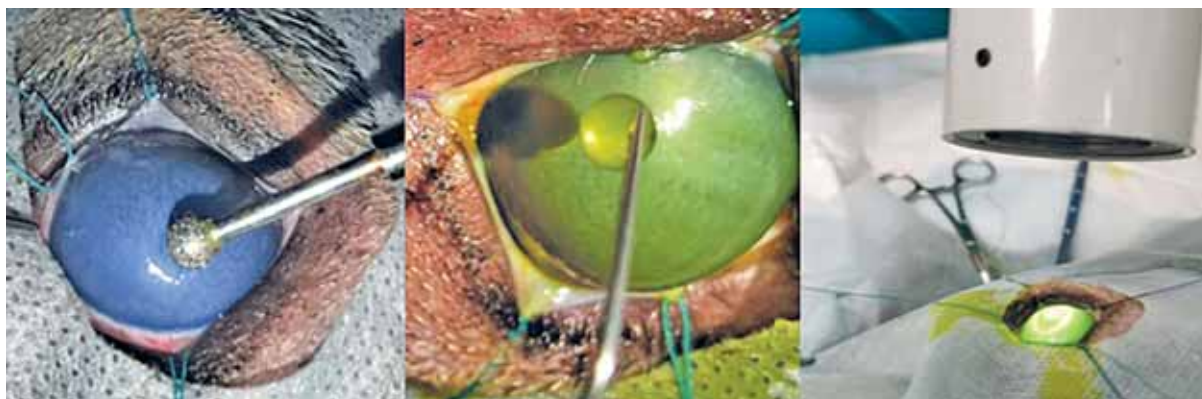


Рис. 1. Этапы УФ-кросслинкинга роговицы, согласно «Дрезденскому протоколу»: деэпителизация, насыщение роговицы 0,1%-м раствором рибофлавина, УФ-облучение
Fig. 1. Stages of the UV cornea cross-linking, according to «Dresden Protocol»: de-epithelialization, saturation of the cornea with 0.1 % riboflavin solution, UV-irradiation

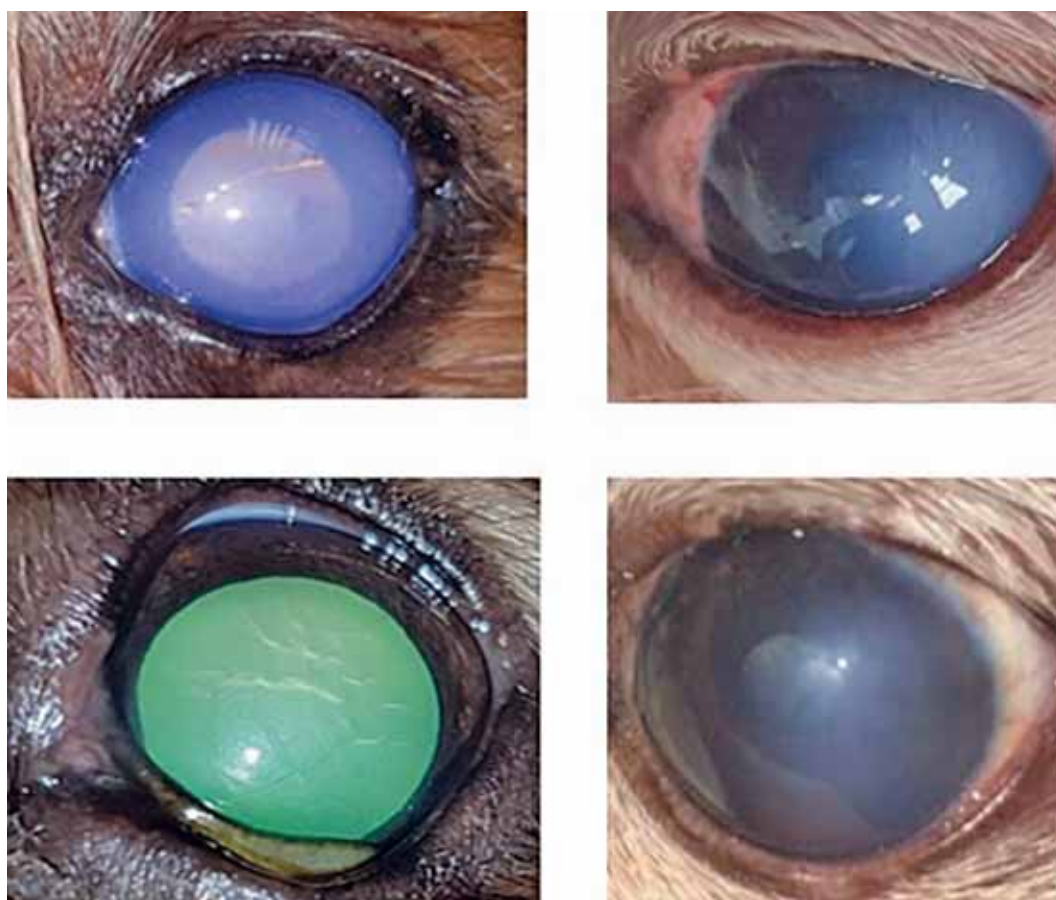


Рис. 2. Фото глаз двух собак с диагнозом ЭЭД до лечения (слева) и спустя 1 месяц после УФ-кросслинкинга роговичного коллагена (справа)
Fig. 2. Foto of the two dogs eyes diagnosed with endothelial-epithelial dystrophy before treatment (left) and 1 month after the UV corneal collagen cross-linking (right)

толщину. Облучали согласно «Дрезденскому протоколу» кросслинкинга.

Септические язвы роговицы, осложненные процессом кератомалиции, в большом проценте случаев приводят к потере зрительных функций, а зачастую и к анатомической гибели глаза.

Для лечения животных с септическими процессами в роговице (n=35) на базе нашего Центра применяются несколько технологий кросслинкинга, в зависимости от площади и глубины дефекта,

наличия гнойных инфильтратов, некротизированных тканей. При использовании методики А-СХЛ удается значительно сократить время процедуры кросслинкинга, что уменьшает время пребывания животного под общей анестезией. Стандартный флюенс излучения составляет 5,4 Дж/см², который достигается воздействием на роговицу различных режимов мощности ультрафиолета (λ 370 нм) и продолжительности времени облучения.

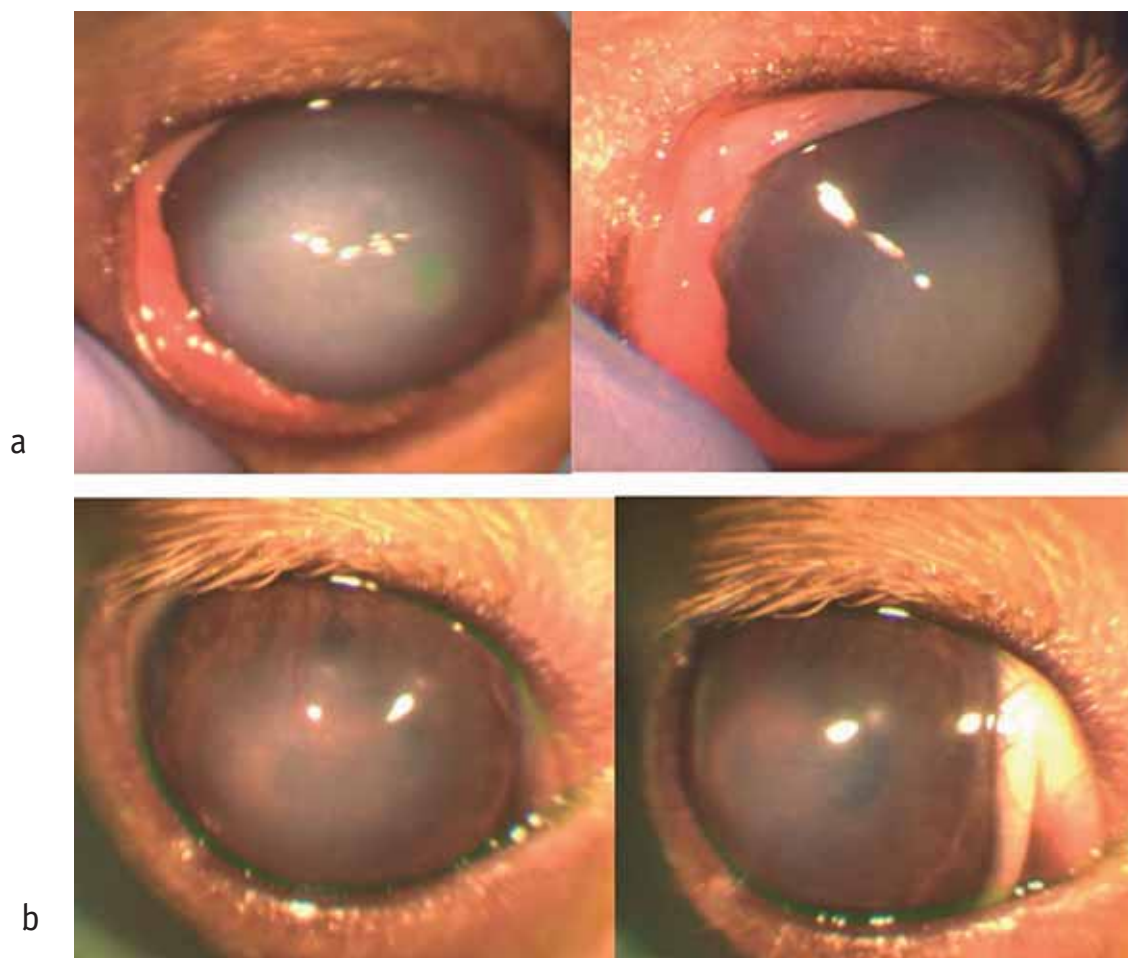


Рис. 3. Состояние роговицы у собаки с кератэктазией и участками дезэпителизации: а — вид глаза до проведения процедуры кросслинкинга, направленного на восстановление сферичности и эпителизации роговицы; б — вид глаза спустя 20 дней после выполненного кросслинкинга

Fig. 3. Corneal condition in a dog with keratactasia and de-epithelialization areas: a — eye view before cross-linking and restoration of sphericity and formation of a vascularized scar, b — eye view 21 days after cross-linking

Зависимость времени экспозиции от интенсивности УФ-облучения
Dependence of exposure time on the intensity of UV irradiation

Интенсивность УФ-облучения, мВт/см ²	Продолжительность, мин
3	30
6	15
9	10
18	5
30	3

Для лечения **инфекционных кератитов** мы применяем методику РАСК-СХЛ, где фотоактивированный рибофлавин выступает в качестве дезинфицирующего средства, снижая микробную нагрузку на поверхности и в передних слоях роговицы. Антибактериальный эффект СХЛ служит результатом высвобождения АФК, воздействующих на нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК) и клеточные мембраны патогенных микроорганизмов. Термин и методика применения РАСК-СХЛ при инфекционных кератитах была предложена медицинскому сообществу врачей-офтальмологов в 2014 году на 9-м Международном конгрессе по кросслинкингу роговицы

(9th International Congress of Corneal Cross-Linking) [16]. В настоящее время в мировой медицинской офтальмологической практике протокол РАСК-СХЛ кросслинкинга считается наиболее эффективным, особенно в лечении бактериальных и микозных кератитов (рис. 4). Однако данный метод не рекомендуют применять для фототерапии вирусных кератитов, так как, согласно результатам медицинских научных исследований, РАСК-СХЛ может способствовать большей активации вирусов герпеса [18].

По данным литературы [26], глубина эффективного воздействия 250...300 мкм, а 50 % энергии излучения поглощается в передних 100 мкм стромы (рис. 5). Поэтому показанием для РАСК-СХЛ у животных служат центральные и парацентральные инфильтраты и язвы передних слоев стромы роговицы. Однако следует учитывать возможные осложнения РАСК-СХЛ при лечении тяжелых инфекционных кератитов: активацию герпетического кератита [18], усиление конъюнктивальной инъекции, увеличение уровня уже имеющегося гипопиона, возможную цитотоксичность для кератоцитов и усиление отека роговицы, дальнейшее прогрессирование кератопатии несмотря на выполненную процедуру (вплоть до перфорации роговицы).

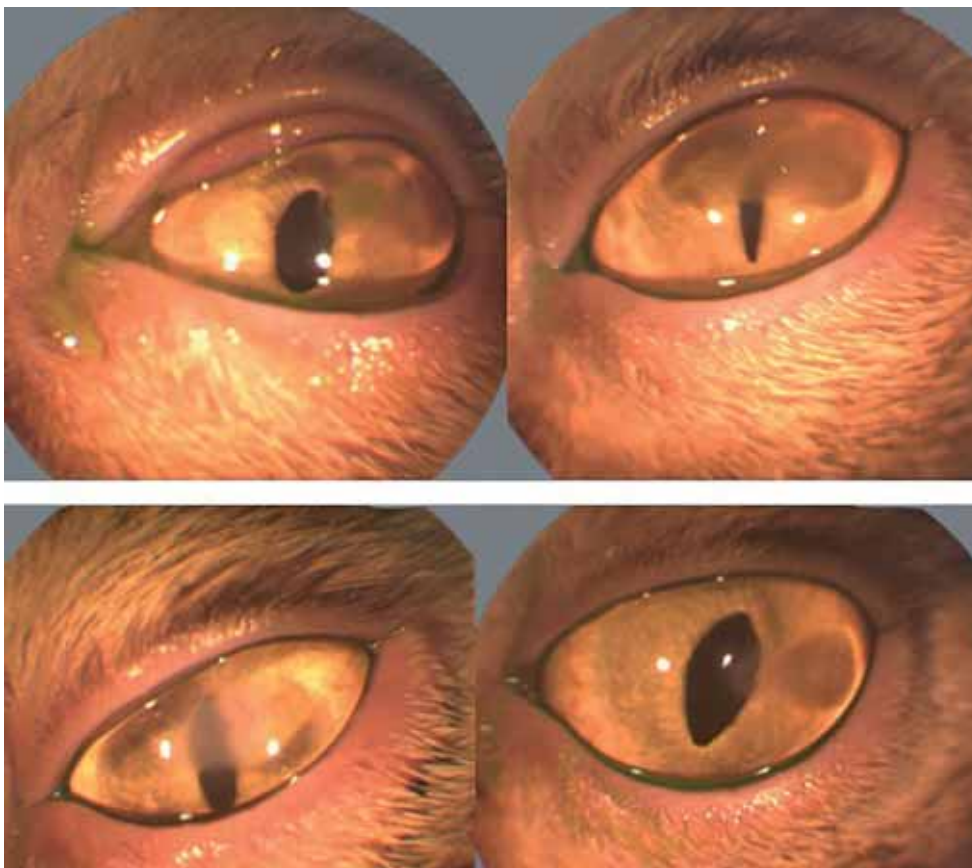


Рис. 4. Этапы заживления язвы с элементами кератомалиции после проведения PAKK-CXL кросслинкинга у кошки
 Fig. 4. Healing stages of ulcer with elements of keratomalacia after PAKK-CXL crosslinking in a cat

Современным и действенным методом лечения септических язв роговицы является М-СХЛ. В связи с быстрым прогрессированием инфекционного процесса в роговице пациенты нуждаются в срочной помощи. М-СХЛ активно воздействует на септические язвы в развитой стадии, поскольку в основу метода положено синергидное действие PAKK-CXL и форсированной местной антибиотикотерапии, что делает его практически незаменимым при лечении бактериальных язвенных кератитов с выраженной кератомалицией (рис. 6). При осуществлении данного протокола мы назначали попеременные инстилляци 0,1%-го раствора рибофлавина (1 капля в 2 мин) и антимикробного препарата широкого спектра действия (тобрамицин 0,3 %, моксифлоксацин 0,5 %) (1 капля в 3...5 мин) в течение 1 часа. Насыщение роговицы 0,1%-м раствором рибофлавина проводили как до, так и во время ее УФ-облучения.

Трансплантация кросслинкинг-модифицированной роговицы у собак и кошек. Следует отметить, что технология УФ-кросслинкинга в нашем центре применяется и как один из этапов подготовки трансплантационного материала для передней глубокой послойной и сквозной кератопластики. В процессе подготовки мы насыщаем дезэпителизированный трансплантат донорской роговицы 0,1%-м раствором рибофлавина путем вымачивания в растворе или его инстилляци (рис. 7). Трансплантаты небольшого

Глубина (мкм) Излучение

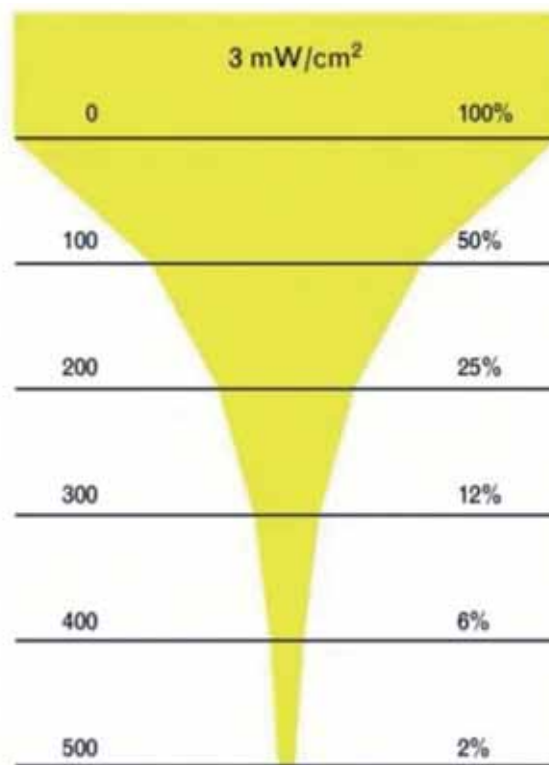


Рис. 5. Схема поглощения УФ-излучения стромой роговицы
 Fig. 5. Scheme of UV absorption by the corneal stroma

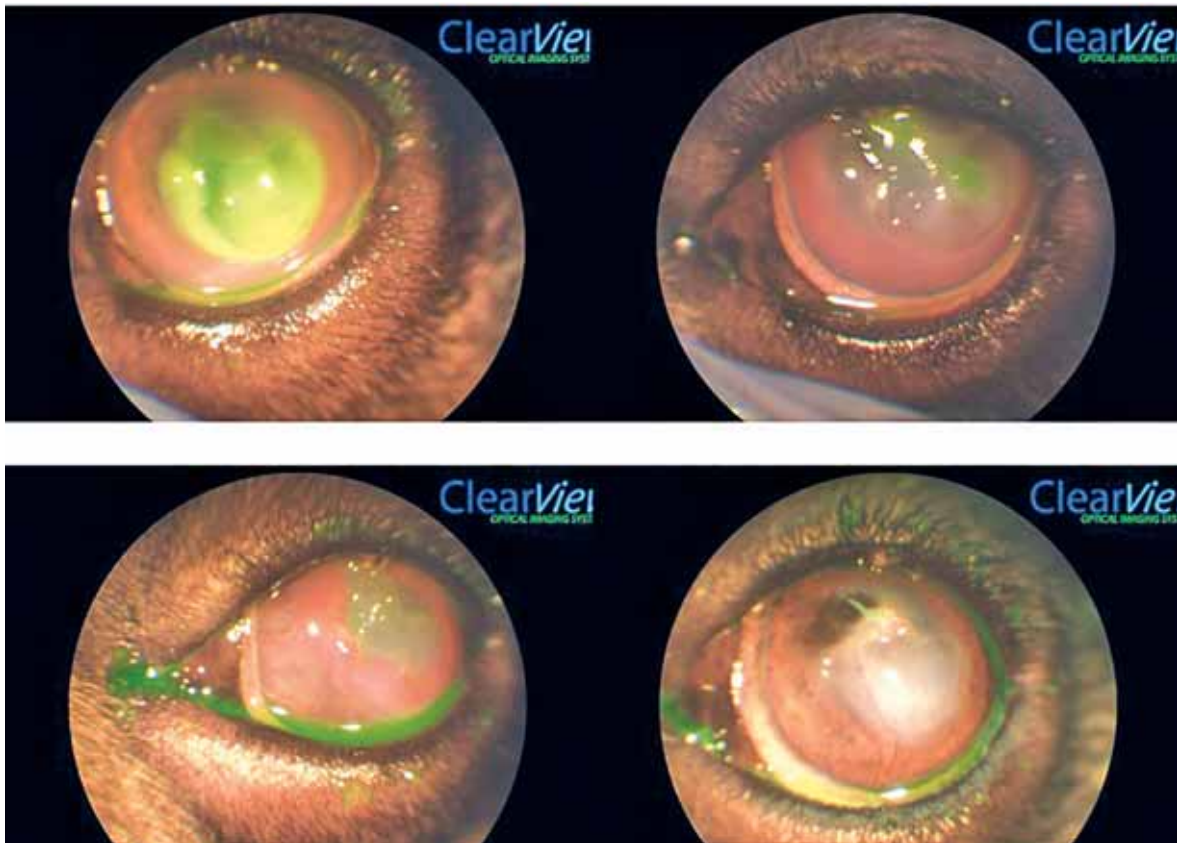


Рис. 6. Этапы заживления глубокой септической язвы, осложненной передним увеитом и присутствием новообразования верхнего века после проведения М-СХЛ у собаки
Fig. 6. Healing stages of a deep septic ulcer complicated by anterior uveitis and the presence of an upper eyelid neoplasm after M-CXL in a dog

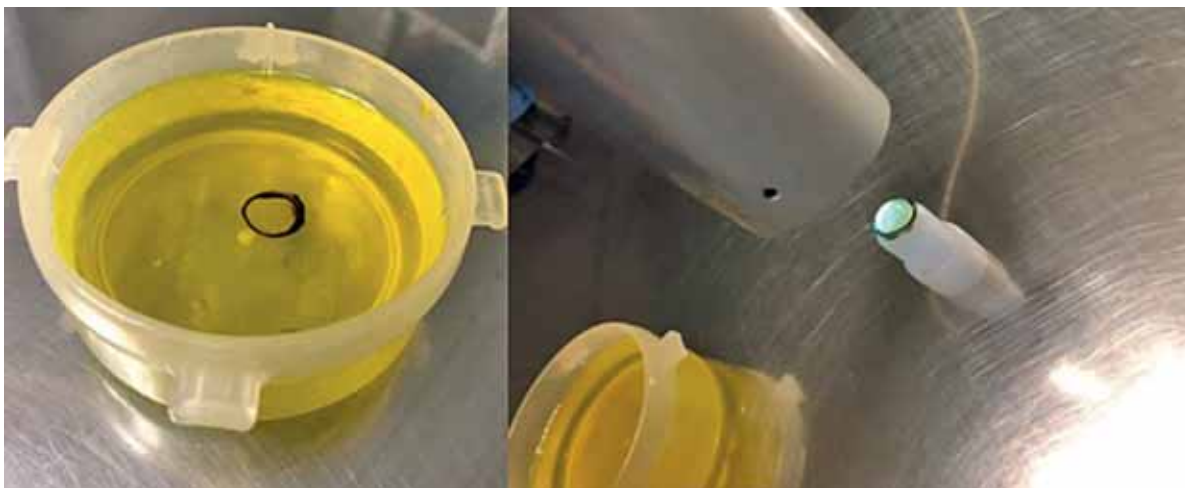


Рис. 7. Регидратация обезвоженной роговицы в растворе рибофлавина 0,1% и облучение трансплантата роговицы вне зоны операционного поля для последующего выполнения тотальной сквозной кератопластики
Fig. 7. Rehydration of a dehydrated cornea in 0.1% riboflavin solution and irradiation of the corneal graft outside the surgical field for subsequent total penetrating keratoplasty

размера подвергаются облучению непосредственно во время операции (рис. 8), а большие и «гигантские» трансплантаты мы подготавливаем вне операционного поля, чтобы исключить УФ облучения лимбальной зоны реципиента. Кросслинкинг помогает стабилизировать центральную область трансплантата для полной эпителизации роговицы (рис. 9). В некоторых случаях, при неглубоких септических язвенных дефектах, после хирургической некрэктомии глазной

поверхности, УФ-кросслинкинг выполняется нами для стабилизации стромы роговицы как этап в подготовке собственного ложа роговицы реципиента к трансплантации, достижения максимального антибактериального эффекта и повышения ее биомеханической жесткости.

Терапия после проведенной процедуры. После кросслинкинга роговичного коллагена мы назначали ношение защитного воротника вплоть до разрешения

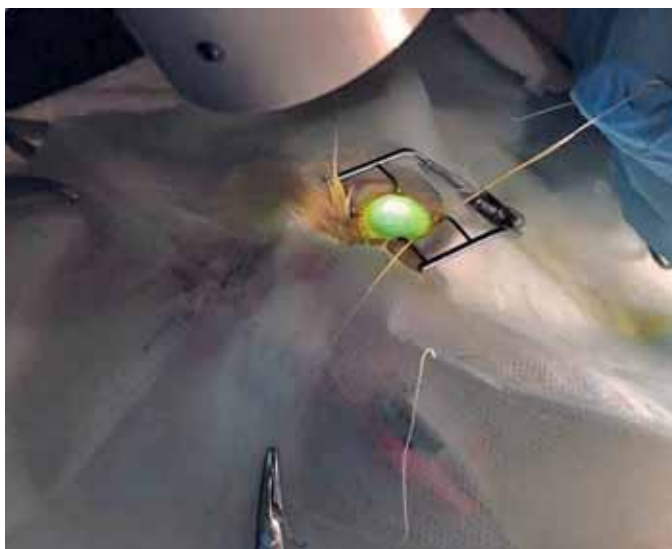


Рис. 8. Облучение центральной зоны трансплантата роговицы после проведения сквозной кератопластики
Fig. 8. Corneal graft central zone irradiation after penetrating keratoplasty

патологического процесса. Послеоперационная терапия включала в себя инстилляцию в пораженный глаз антимикробных растворов моксифлоксацина 0,5 % / тобрамицина 0,3 %, стимуляторов регенеративных процессов роговицы: раствор гликозаминогликанов сульфатированных 0,01 %, декспантенол гель глазной 5 %. Кратность инстилляций обычно составляла 4...6 раз в день, длительность курса местной медикаментозной терапии — 14...21 день до разрешения патологического процесса. Для системной антимикробной терапии назначали доксициклин в дозе 10 мг/кг, перорально, 1 раз в день, средний курс терапии составлял 14 дней. Клинический контрольный осмотр животного осуществляли на 7-й, 14-й, 21-й, 30-й день терапии.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенной процедуры. Применение кросслинкинга роговичного коллагена показало высокую эффективность в лечении животных с тяжелыми кератопатиями:

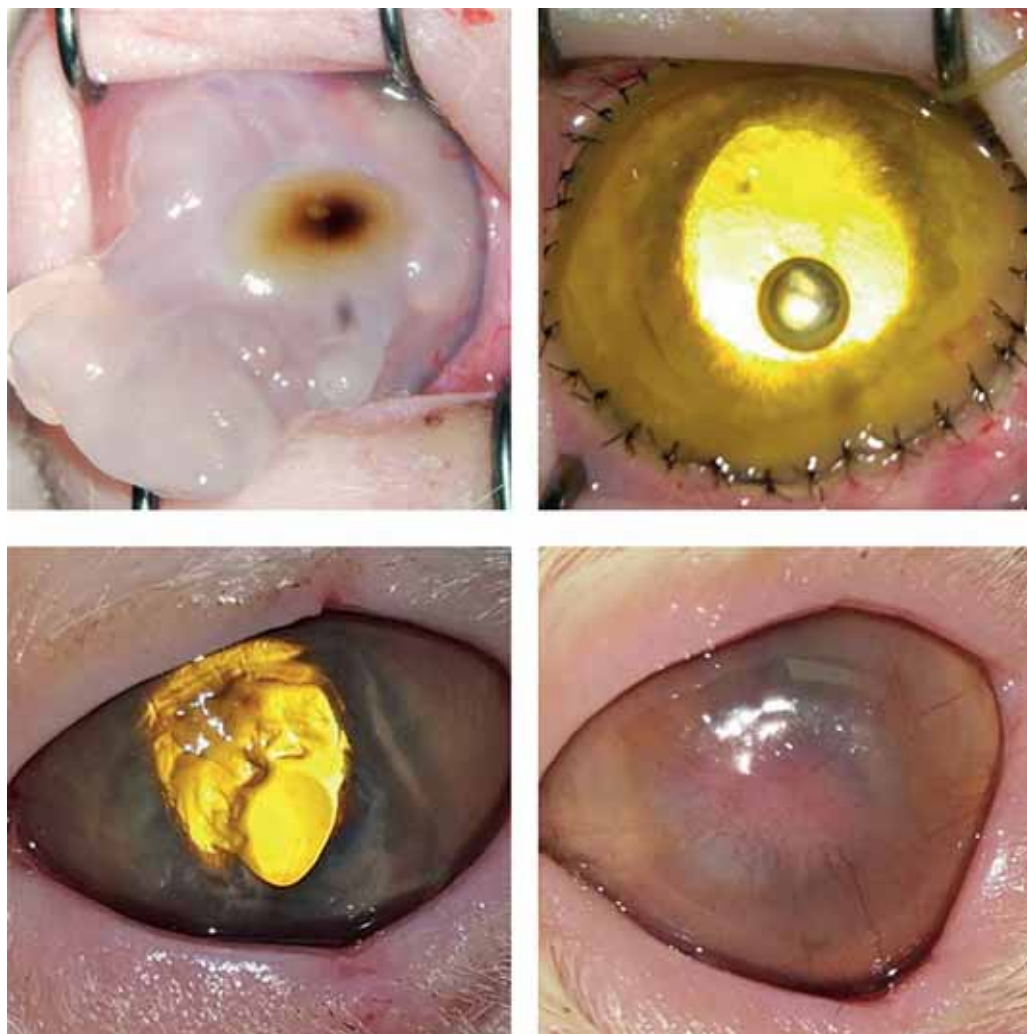


Рис. 9. Этапы приживления кросслинкинг-модифицированного тотального донорского трансплантата роговицы кошки после проведения сквозной кератопластики у кошки. На фото №3 можно наблюдать область истончения роговицы на момент удаления швов блефарорафии. Однако данный участок роговицы восстановил целостность самостоятельно, без проведения дополнительной кератопластики

Fig. 9. Engraftment stages of a cross-linked total donor cat corneal graft after penetrating keratoplasty in a cat. Photo No. 3 shows the area of corneal thinning at the time of blepharorhaphy suture removal. However, this part of the cornea restored its integrity on its own, without additional keratoplasty

— при стабилизации прогрессирования ЭЭД (n=18) удалось добиться благоприятного исхода с контролем распространения отека по площади, увеличением прозрачности роговицы у 15 собак (83,3 %). Осложнения возникли в 1 случае (5,6 %): на 10-й день была отмечена асептическая прогрессирующая кератомалиция, потребовавшая ургентной кератопластики. В 2-х случаях (11,1 %) был отмечен недостаточный эффект от процедуры кросслинкинга и необходимость хирургической стабилизации.

— возвращение сферичности и частичной прозрачности роговицы у животных с кератэктазией (n=10) было достигнуто у 8 животных (80 %). Осложнения не отмечены, однако у 2-х животных (20 %) был выявлен недостаточный терапевтический эффект, что в дальнейшем потребовало выполнения кератопластики;

— в лечении животных с септическими язвами роговицы (n=35) благоприятного исхода с полным восстановлением области дефекта роговицы удалось добиться в 32 случаях (91,4 %). Роговица была полностью эпителизирована с разной степенью фиброза. Не видимого невооруженным глазом фиброза роговицы удалось достичь у 1 животного (кошка). Все остальные пациенты имели выраженные (вплоть до непрозрачных) очаги фиброза роговицы, у единичных пациентов была отмечена остаточная васкуляризация очага. У 6 собак брахицефалических пород (3 французских бульдога, 2 мопса, 1 боксер) наблюдали пигментацию зоны рубцовых изменений.

Осложнения в виде прогрессии патологического процесса возникли в 3-х случаях (8,5 %), пациентам с осложнениями были выполнены оптико-реконструктивные операции для сохранения герметичности роговицы;

— при проведении кератопластики с кросслинking-модифицированным трансплантатом (n=22) благоприятного исхода операции без дополнительных оперативных вмешательств с восстановлением герметичности глаза и его анатомическим сохранением удалось добиться у 19 животных (86,4 %). Осложнения отмечены у 3 животных (13,6 %). При этом у 1 животного с отторжением трансплантата (4,5 %) была выполнена повторная кератопластика, у 2 животных (9,1 %) с протрузией швов были удалены несостоятельные швы и выполнено повторное наложение швов.

Возможные осложнения кросслинкинга. Несмотря на значительные успехи метода в лечении тяжелых патологий роговицы и его относительную безопасность, после его применения могут наблюдаться такие осложнения, как расплавление роговицы, перфорация роговицы, реактивация герпетической инфекции у кошек, диффузный кератит: зарегистрировано несколько случаев секвестрации роговицы и образования симблефарона. Некоторые авторы к осложнениям также относят фибрирование роговицы (рис. 10). Эти отклонения могут свидетельствовать о том, что реакция ткани роговицы на окислительный стресс может быть разной

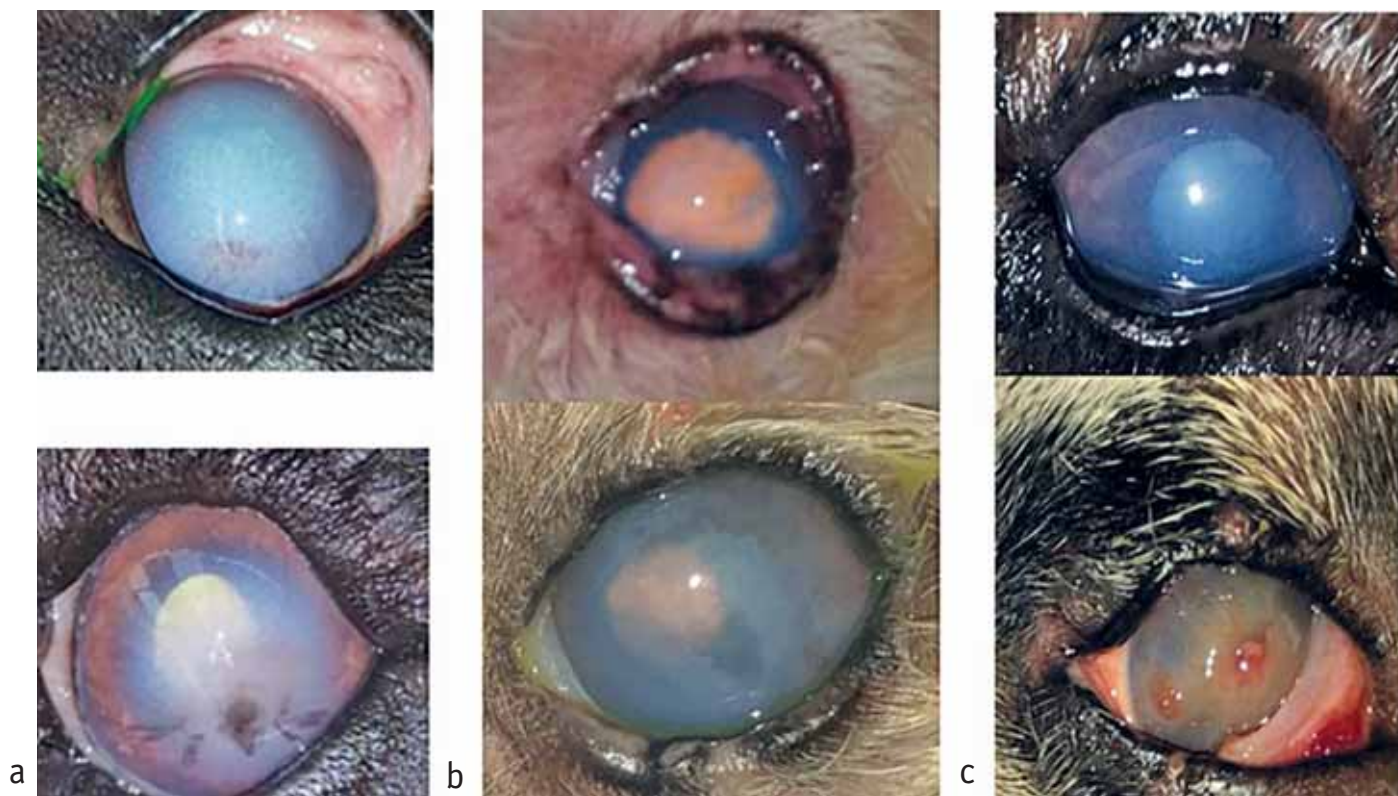


Рис. 10. Осложнения после кросслинкинга роговичного коллагена: а — пигментация роговицы, б — образование выраженного фиброза, с — асептическое расплавление роговицы, васкуляризованный рубец после проведения ургентной кератопластики
Fig. 10. Complications after corneal collagen crosslinking: a — corneal pigmentation, b — formation of pronounced fibrosis, c — aseptic corneal melting, vascularized scar after urgent keratoplasty

в каждом индивидуальном случае. Если говорить о возможном отрицательном воздействии кросслинкинга на структуры переднего отрезка глаза, то по данным литературы, в экспериментах на животных (кроликах) кросслиндинг не оказывал токсического эффекта на радужную оболочку и хрусталик, не индуцировал развития катаракты, поскольку доза УФ-излучения при кросслинкинге (5,4 Дж/см²) примерно в 13 раз ниже, чем самая низкая доза, способная вызывать помутнения хрусталика (70 Дж/см²), и при кросслинкинге обычно используют УФ-излучение спектра А, тогда как развитие катаракты индуцируется УФ-излучением спектра В [26].

Недостатки метода УФ- кросслинкинга роговицы. К недостаткам кросслинкинга можно отнести ограниченное проникновение УФ-излучения в ткань роговицы. Наибольший эффект можно получить в поверхностном и среднем слоях роговицы (на глубине до 300 мкм), а при наличии гнойных инфильтратов или язв, расположенных в глубоких слоях роговицы, лечебное воздействие ультрафиолета будет недостаточным.

Заключение

На основании литературных данных и полученных нами клинических результатов можно сделать вывод о том, что кросслиндинг роговицы у собак и кошек обладает высоким лечебным потенциалом и является перспективным методом лечения бактериальных кератитов, ЭЭД и кератэктазий в случаях слабой эффективности традиционных схем медикаментозной терапии.

Во многих случаях при септических поражениях роговицы у собак и кошек выполнение роговичного кросслинкинга позволяет избежать проведения операции сквозной или послойной пересадки роговицы или отсрочить хирургию, выполнив ее планомерно и уменьшив количество послеоперационных осложнений.

Стоит отметить относительную безопасность методики и выделить ключевые противопоказания к проведению процедуры кросслинкинга: герпетический/древовидный/эозинофильный кератит, малая толщина роговицы, десцеметоцеле.

На базе нашего Центра проводятся исследования в области клинического применения i-АСХЛ-импульсного акселерированного УФ-кросслинкинга роговицы для увеличения глубины залегания демаркационной линии [6, 19], кросслинкинга роговичного коллагена для тонких роговиц с помощью гипоосмолярных растворов [13], а также метода СА-СХЛ-кросслинкинга с использованием контактных линз, пропускающих УФ-излучение [15]. Данные методики позволяют снизить кросслиндинг-индуцированные осложнения в послеоперационном периоде и сократить объем используемого фотосенсибилизатора, за счет снижения частоты инстилляций. Самый важный вопрос на сегодняшний день — возможность и безопасность проведения трансэпителиального кросслинкинга.

Конфликт интересов

Авторы статьи не имеют финансовых или личных отношений с другими лицами или организациями, которые могли бы повлиять на достоверность или содержание этой работы.

Библиография

1. Борхунова, Е.Н. Действие секрета створчатых клеток (цитокинов) на воспалительные и репаративные процессы при индуцированной язве роговицы / Е.Н. Борхунова, С.В. Сароян, А.И. Довгий // Регенеративная биология и медицина, сбор.тр.ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»(ФГБНУ НИИМЧ) – Москва, 2021. – С. 60-61.
2. Кулягина, Ю.И. Обоснование эффективности применения аутоосыворотки крови при язвенных поражениях роговицы и синдроме слезной дисфункции у мелких домашних животных: выпускная квалификационная работа / Ю.И. Кулягина. – Москва, Издательство ООО «Копирка», 2018. – 73 с.
3. Лукашина, У.Э. Применение кератопластики в ветеринарной офтальмологии: выпускная квалификационная работа / У.Э. Лукашина. – М., Издательство ООО «Копирка», 2018. – 125 с.
4. Павлова, Т.Н. Кератопластика в ветеринарной офтальмологии / Т.Н. Павлова: дис. ... канд. вет. наук (дата защиты 27.06.2013). – М: Франтера, 2013. – 155 с.
5. Павлова, Т.Н. Преимущества и недостатки всех доступных материалов для кератопластики в ветеринарной офтальмологии на сегодняшний день / Т.Н. Павлова // II Всероссийская межвузовская конференции по ветеринарной хирургии: Тезисы докладов. Москва, 2011. – С. 125-129.
6. Павлова, Т.Н. Сравнительный анализ используемых материалов для пересадки роговицы в ветеринарной офтальмологии, преимущества и недостатки / Т.Н. Павлова // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2012. – № 4. – С. 47-50.
7. Полторацкая, О.И. Медицинский клей Сульфакриллат / О.И. Полторацкая // Украинский нейрохирургический журнал. – 2014. – № 1. – С. 66-69.
8. Олейник, В.В. Особенности терапии воспалительных заболеваний глаз у собак и кошек с учетом породных факторов / В.В. Олейник, А.Г. Шилкин // Ветеринарный Петербург. – 2013. – № 2. – С. 38-41.
9. Халимова, Л.И. Оценка эффективности акселерированного и импульсного акселерированного ультрафиолетового кросслинкинга роговицы по характеру демаркационной линии стромы / Л.И. Халимова // Офтальмология. – 2019. – №16. – С. 127- 131.
10. Шилкин, А.Г. Гнойные язвы роговицы у собак и кошек / А.Г. Шилкин // Ветеринария. – 2004. – №5. – С. 53-55.
11. Шилкин, А.Г. Сравнительная эффективность различных глазных форм фторхинолонов в ветеринарной офтальмологии / А.Г. Шилкин, Е.П. Копенкин, В.В. Олейник, С.В. Смирнова // Материалы XIV Московского международного ветеринарного конгресса. – 2006. – С. 158-161.
12. Шилкин, А.Г. Хирургическое лечение язв и травматических поражений роговицы / А.Г. Шилкин, Д.А. Ротанов, Д.В. Гончаров // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. – 2010. – № 1. – С. 17-19.
13. Шилкин, А.Г. Отдаленные результаты клинического применения обогащенной тромбоцитами плазмы в ветеринарной офтальмологии / А.Г. Шилкин, М.А. Войтеха, Т.Н. Павлова, Д.А. Ротанов, К.А. Новикова // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. – 2017. – № 5. – С. 9-10.
14. Famose, F. Evaluation of accelerated collagen cross-linking for the treatment of melting keratitis in eight dogs / F. Famose // Veterinary Ophthalmology. – 2014. – No. 5 (17). – P.358-367.
15. Famose, F. Evaluation of accelerated collagen cross-linking for the treatment of melting keratitis in ten cats / F. Famose // Veterinary Ophthalmology. – 2015. – No. 18(2). – pp. 95-104.
16. Hafezi, F. PAKC-CXL: defining CXL for infectious keratitis / F. Hafezi, J.B. Randleman // J Refract Surg. – 2014. – No. 30(7). – pp. 438-439. DOI: 10/3928/1081597X-20140609-01.
17. Kaya, V. Intraoperative corneal thickness measurements during corneal collagen hyposmolar riboflavin solution in thin corneas /

- V. Kaya, C.A. Utine, O.F. Yilmaz // *Cornea*. – 2012. – No. 31 (5). – pp. 486-490.
18. Kymionis, G.D. Corneal collagen crosslinking and herpetic keratitis / G.D. Kymionis, D.M. Portaliou // *J Cataract Refract Surg.* – 2013. – No. 39(8). – pp. 1281.
 19. Maggs, D.J. *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology*, 4th edition. / D.J. Maggs, P.E. Miller, R. Ofri. – St. Louis: Saunders Elsevier, 2008. – 482 p.
 20. Mazzotta, C. In vivo confocal microscope after contact lens-assisted thin keratoconic corneas / C. Mazzotta, S. Jacob // *Refract surgery*. – 2016. – No. 32 (5). – pp. 326-331.
 21. Papaioannou, L. Corneal collagen Cross-linking for infectious keratitis: A systematic review and meta-analysis / L. Papaioannou, M. Miligkos, Papathanassiou M. // *Cornea*. – 2016. – No. 36(1). – pp. 62-71.
 22. Pot, A. Corneal collagen cross-linking as treatment for infectious and noninfectious corneal melting in cats and dogs: results of a prospective, nonrandomized, controlled trial / A. Pot // *Veterinary ophthalmology*. – 2014. – No. 4 (17). – pp. 250-260.
 23. Pot, A. Treatment of bullous keratopathy with corneal collagen cross-linking in two dogs / A. Pot, N.S. Gallhoeffler // *Veterinary ophthalmology*. – 2015. – No. 2 (18). – pp. 168-173.
 24. Said, D. Collagen Cross-Linking with Photoactivated Riboflavin (PACK-CXL) for the Treatment of Advanced Infectious Keratitis with Corneal Melting / D. Said, M. Elalfy, Z. Gatzoufas // *Ophthalmology*. – 2014. – No. 121(7). – pp. 1377-1382.
 25. Seiler, T. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line / T. Seiler, F. Hafezi // *Cornea*. – 2006. – No. 25. – pp. 1057-1059.
 26. Spiess, M.B. Corneal collagen cross-linking (CXL) for the treatment of melting keratitis in cats and dogs: a pilot study / M.B. Spiess, A.S. Pot, M. Florin, F. Hafezi // *Veterinary Ophthalmology*. – 2014. – No.1 (17). – pp. 1-11.
 27. Spoerl, E. Safety of UVA- riboflavin cross-linking on the cornea / E. Spoerl // *Cornea*. – 2007. – No. 26(4). – pp. 385-389.
- of inflammatory eye diseases treatment in dogs and cats, considering breed factors], *Veterinarny' j Peterburg*, 2013, No. 2, pp. 38-41.
9. Xalimova L.I., Ocenka e' ffektivnosti akselerirovannogo i impul'snogo akselerirovannogo ul'trafioletovogo krosslinkinga rogovicy po karakteru demarkacionnoj linii stromy' [Efficiency evaluation of accelerated and pulse-accelerated ultraviolet corneal cross-linking by the nature of the stromal demarcation line], *Oftal' mologiya*, 2019, No. 16, pp. 127-131.
 10. Shilkin A.G., Gnojny'e yazvy' rogovicy u sobak i koshek [Suppurative corneal ulcers in dogs and cats], *Veterinariya*, 2004, No. 5, pp. 53-55.
 11. Shilkin A.G., Kopenkin E.P., Olejnik V.V., Smirnova S.V., *Sravnitel'naya e' ffektivnost' razlichny'x glazny'x form ftorixolonov v veterinarnoj oftal' mologii* [Comparative efficacy of different ophthalmic forms of fluoroquinolones in veterinary ophthalmology], *Materialy' Moskovskogo mezhdunarodnogo veterinarnogo kongressa* [Proceeding of Moscow international veterinary congress], 2006, pp. 158-161.
 12. Shilkin A.G., Rotanov D.A., Goncharov D.V., Xirurgicheskoe lechenie yazv i travmatischeskix porazhenij rogovicy [Surgical treatment of corneal ulcers and traumatic lesions], *Rossijskij veterinarny' j zhurnal. Melkie domashnie i dikiye zhivotny'e* [Russian veterinary journal. Small domestic and wild animals], 2010, No. 1, pp. 17-19.
 13. Shilkin A.G., Vojtixa M.A., Pavlova T.N., Rotanov D.A., Novikova K.A., «Long-term results of clinical use of platelet-rich plasma in veterinary ophthalmology» Otdalenny'e rezul'taty klinicheskogo primeneniya obogashhennoj trombocitami plazmy' v veterinarnoj oftal' mologii [Long-term results of clinical use of platelet-enriched plasma in veterinary ophthalmology], *Rossijskij veterinarny' j zhurnal* [Russian veterinary journal], 2017, No. 5, pp. 9-10.
 14. Famose F., Evaluation of accelerated collagen cross-linking for the treatment of melting keratitis in eight dogs, *Veterinary Ophthalmology*, 2014, No. 5 (17), pp. 358-367.
 15. Famose F., Evaluation of accelerated collagen cross-linking for the treatment of melting keratitis in ten cats, *Veterinary Ophthalmology*, 2015, No. 18(2), pp. 95-104.
 16. Hafezi F., Randleman J.B., PACK-CXL: defining CXL for infectious keratitis, *J Refract Surg.*, 2014, No. 30(7), pp. 438-439. DOI: 10/3928/1081597X-20140609-01.
 17. Kaya V., Utine C.A., Yilmaz O.F., Intraoperative corneal thickness measurements during corneal collagen hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas, *Cornea*, 2012, No. 31 (5), pp. 486-490.
 18. Kymionis G.D., Portaliou D.M., Corneal collagen crosslinking and herpetic keratitis, *J Cataract Refract Surg.*, 2013, No. 39(8), pp. 1281.
 19. Maggs D.J., Miller P.E., Ofri R., *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology*, 4th edition, St. Louis: Saunders Elsevier, 2008, 482 p.
 20. Mazzotta C., Jacob S., In vivo confocal microscope after contact lens-assisted thin keratoconic corneas, *Refract surgery*, 2016, No. 32 (5), pp. 326-331.
 21. Papaioannou L., Miligkos M., Papathanassiou M., Corneal collagen cross-linking for infectious keratitis. A systematic review and meta-analysis, *Cornea*, 2016, No. 36(1), pp. 62-71.
 22. Pot A., Corneal collagen cross-linking as treatment for infectious and noninfectious corneal melting in cats and dogs: results of a prospective, nonrandomized, controlled trial, *Veterinary ophthalmology*, 2014, No. 4 (17), pp. 250-260.
 23. Pot A., Gallhoeffler N.S., Treatment of bullous keratopathy with corneal collagen cross-linking in two dogs, *Veterinary ophthalmology*, 2015, No. 2 (18), pp. 168-173.
 24. Said D., Elalfy M., Gatzoufas Z., Collagen Cross-Linking with Photoactivated Riboflavin (PACK-CXL) for the Treatment of Advanced Infectious Keratitis with Corneal Melting, *Ophthalmology*, 2014, No. 121(7), pp. 1377-1382.
 25. Seiler T., Hafezi F., Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line, *Cornea*, 2006, No. 25, pp. 1057-1059.
 26. Spiess M.B., Pot A.S., Florin M., Hafezi F., Corneal collagen cross-linking (CXL) for the treatment of melting keratitis in cats and dogs: a pilot study, *Veterinary Ophthalmology*, 2014, No.1 (17), pp. 1-11.
 27. Spoerl E., Mrochen M., Sliney D., Trokel S., Seiler T., Safety of UVA-riboflavin cross-linking on the cornea, *Cornea*, 2007, No. 26(4), pp. 385-389.

References

1. Borxunova E.N., Saroyan S.V., Dovgij A.I., Dejstvie sekretoma stvolovy'x kletok (citokinov) na vospalitel'ny'e i reparativny'e processy' pri inducirovannoj yazve rogovicy [Effect of stem cell secretome (cytokines) on inflammatory and reparative processes in induced corneal ulcer], *Regenerativnaya biologiya i medicina*, sbor.tr. – Moscow, 2021, pp. 60-61.
2. Kulyagina Yu.I., *Obosnovanie e' ffektivnosti primeneniya autosy' vorotki krovi pri yazvenny'x porazheniyax rogovicy i sindrome sleznoj disfunkcii u melkix domashnix zhivotny'x: vy'pusknaya kvalifikacionnaya rabota* [Substantiation of the effectiveness of the use of blood autoserum in ulcerative lesions of the cornea and lacrimal dysfunction syndrome in small pets: final qualifying work], Moscow, 2018, 73 p.
3. Lukashina U.E. *Primenenie keratoplastiki v veterinarnoj oftal' mologii: vy'pusknaya kvalifikacionnaya rabota* [Application of keratoplasty in veterinary ophthalmology: final qualification work], Moscow, 2018, 125 p.
4. Pavlova T.N., *Keratoplastika v veterinarnoj oftal' mologii* [Keratoplasty in veterinary ophthalmology], Candidate's thesis in Veterinary Sciences (defended 27.06.2013), Moscow, Frantera, 2013, 155 p.
5. Pavlova T.N., *Preimushhestva i nedostatki vsekh dostupny'x materialov dlya keratoplastiki v veterinarnoj oftal' mologii na segodnyashnij den'* [Advantages and disadvantages of all available materials for keratoplasty in veterinary ophthalmology today], II Vserossiyskaya mezhdunarodnaya konferencii po veterinarnoj xirurgii: Tezisy' dokladov [II All-Russian Interuniversity Conference on Veterinary Surgery: Abstracts], Moscow, 2011, pp. 125-129.
6. Pavlova T. N. *Sravnitel'ny'j analiz ispol'zuemy'x materialov dlya peresadki rogovicy v veterinarnoj oftal' mologii, preimushhestva i nedostatki* [Comparative analysis of the materials used for corneal transplantation in veterinary ophthalmology, advantages and disadvantages], *Aktual'ny'e voprosy' veterinarnoj biologii*, 2012, No. 4, pp. 47-50.
7. Poltoraczakaya O.I., Medicinskij klej Sul'fakrilat [Sulfacrylate medical glue], *Ukrainskij neiroxirurgicheskij zhurnal*, 2014, No. 1, pp. 66-69.
8. Olejnik V.V., Shilkin A.G., Osobennosti terapii vospalitel'ny'x zabol-evanij glaz u sobak i koshek s uchetom porodny'x faktorov [Features