

Индолентная язва роговицы у собак

В.В. Олейник, ветеринарный врач-офтальмолог, руководитель Московского ветеринарного центра глазных болезней доктора Олейник (vera.dok@mail.ru).

Московский ветеринарный центр глазных болезней доктора Олейник, филиал г. Сочи. (354024 Краснодарский край, г. Сочи, ул. Чекменёва 16/2).

В статье обобщены самые современные данные научных исследований, клинический опыт зарубежных коллег и самого автора статьи в отношении индолентных язв роговицы у собак. Подробно раскрыт современный взгляд на этиопатогенез данной патологии. Описаны клинические признаки и формы хронических эпителиальных дефектов (ХЭД). Представлен весь спектр лекарственных средств, используемых для терапевтического лечения собак с ХЭД. Наряду с этим указаны препараты, применение которых нерационально при данном типе язв роговицы. В статье описаны критерии выбора лечебного подхода и принципы составления схем терапевтического лечения. Перечислены способы хирургического лечения, их преимущества, недостатки и результаты. **Ключевые слова:** язвы роговицы, болезнь боксеров, адгезионные комплексы базальной мембраны эпителия, дебридмент, блефарорафия, кератэктомия.

Indolent corneal ulcer in dogs

V.V. Oleynik, veterinarian-ophthalmologist, Head of the Moscow Veterinary Center for Eye Diseases DVM Oleynik (vera.dok@mail.ru).

Moscow Veterinary Center for Eye Diseases DVM Oleynik, Sochi branch (16/2, Chekmenyeva str., Krasnodarsky kray, Sochi, RF, 354024)

The article summarizes the most up-to-date scientific research data, clinical experience of foreign colleagues and the author of the article regarding the indolent corneal ulcer in dogs. The modern view on the etiopathogenesis of the pathology is disclosed detailly. The clinical signs and forms of chronic corneal epithelial defects (CCED) are described. The entire list of drugs used for the therapeutic treatment of dogs with CCED is presented. Along with this, drugs are indicated the use of which is not rational for this type of corneal ulcers. The criteria for choosing a treatment approach and the principles of drawing up the therapeutic treatment regimens are described in the article. The method of surgical treatment, their advantages, and results are listed.

Keywords: corneal ulcers, Boxers disease, adhesion complexes of epithelium basement membrane, debridement, blepharorhaphy, keratectomy.

Сокращения: БАВ — биологически активные вещества, ВГД — внутриглазное давление, ГКС — глюкокортикостероиды, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ММП — матриксные металлопротеиназы, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ПЦР — полимеразно-цепная реакция, сГАГ — сульфатированные гликозаминогликаны, ХЭД — хронические эпителиальные дефекты, ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота, SCCEDs — Spontaneous Chronic Corneal Epithelial Defects (спонтанные хронические эпителиальные дефекты).

Определение заболевания

Данный вид язвы имеет несколько названий — индолентная язва роговицы, болезнь боксеров, «вялая» язва роговицы, хронический дефект эпителия роговицы, «ползучая» язва роговицы, рецидивирующая язва роговицы, рецидивирующая эрозия роговицы, персистирующая эрозия роговицы, спонтанная язва роговицы [9, 10, 13, 14, 16, 18]. Все эти названия

в определенной степени отражают характер заболевания.

Индолентная язва роговицы — это первичное хроническое заболевание роговицы у собак. Оно характеризуется спонтанным нарушением адгезии роговичного эпителия к строме вследствие повреждения его базальной мембраны и гиалинизации стромы в области эпителиального дефекта. Данный тип язв имеет замедленную (вялую) регенерацию и слабо отвечает на медикаментозную терапию [10, 17, 18].

ВАЖНО! При классическом течении язвы, как правило, не углубляется в строму. Однако в случае присоединения патогенной микрофлоры или при неадекватном ятрогенном воздействии индолентная язва может осложняться деструкцией стромы роговицы.

Предрасположенность к заболеванию

Впервые это заболевание было описано у собак породы боксер в 1954 году, поэтому первое и весьма распространенное название данной патологии «язва



а



б

Рис. 1. «Болезнь боксеров» — поверхностная язва роговицы: а — типичная локализация в темпоральном секторе роговицы у собаки породы боксер 9 лет; б — субтотальное поражение роговицы у собаки породы боксер 8 лет
Boxer ulcers — superficial corneal ulcer: a — nine-years-old German boxer with typical location in the temporal sector of the cornea; b — eight-years-old German boxer with subtotal corneal damage

боксеров», или «болезнь боксеров» [16] (рис 1 а, б). Впоследствии данный вид язвы был зарегистрирован более чем у 45 пород, в том числе у метисов [10, 13].

В своей клинической практике помимо боксеров мы часто встречаем такие язвы у собак следующих пород: стаффордширский терьер, английский стаффордширский бультерьер, американский бульдог, английский бульдог, чихуахуа, той терьер, шпиц, пудель, корги, лабрадор ретривер, бигль и др. Литературные данные указывают, что индолентную язву роговицы часто регистрируют у собак породы кеесхонд [13].

Половая предрасположенность не выявлена; болеют как стерилизованные, так и нестерилизованные собаки. Тем не менее у самцов риск развития индолентной язвы роговицы выше [16].

Возраст проявления заболевания

Индолентную язву роговицы регистрируют у собак в возрасте от 1 года до 15 лет, однако чаще поражаются животные среднего возраста от 7 до 9 лет [9, 10, 14, 16].

Этиология

Большинство исследований показывает, что данный вид язвы возникает спонтанно [10]. Хотя в анамнезе иногда присутствует легкая травма роговицы, которая у собак, предрасположенных к индолентным язвам, может запускать патологический процесс [1, наблюдение автора].

Ранее предполагали, что этиологическим фактором является дисплазия и дегенерация роговичного эпителия, однако было установлено, что патологические изменения эпителия вторичны по отношению

к нарушению архитектуры его базальной мембраны, то есть этиология процесса заключается в первичной дегенерации базальной мембраны. Установлено также, что поверхностные слои стромы роговицы в области язвы теряют кератоциты и гиалинизируются. Образование гиалиновой пластинки затрудняет восстановление базальной мембраны роговичного эпителия, в результате процесс приобретает хроническое течение [13].

На современном этапе изучения индолентных язв роговицы не установлены факторы, запускающие деструкцию базальной мембраны, разрушение ее адгезионных комплексов и гиалинизацию поверхностных слоев стромы, которые приводят к формированию хронического эпителиального дефекта [13].

Необходимо заметить, что у собак с индолентными язвами роговицы сохраняется тактильная и болевая чувствительность роговицы, в отличие от нейротрофических язв роговицы у человека, которые имеют очень схожие клинические признаки (парацентральное расположение, географический контур, отслоение эпителия в виде «губы», хроническое течение) [18].

ВАЖНО! Эпителизация роговицы может быть задержана механическим раздражением при таких патологиях, как энтропион, трихиаз, дистихиаз, колобома века, новообразование века, синдром сухого глаза. Данные факты необходимо учитывать при дифференциальной диагностике и определении вида язвы [13].

Патогенез (этиопатогенез)

Анатомо-физиологические особенности роговицы. На них необходимо остановиться для более

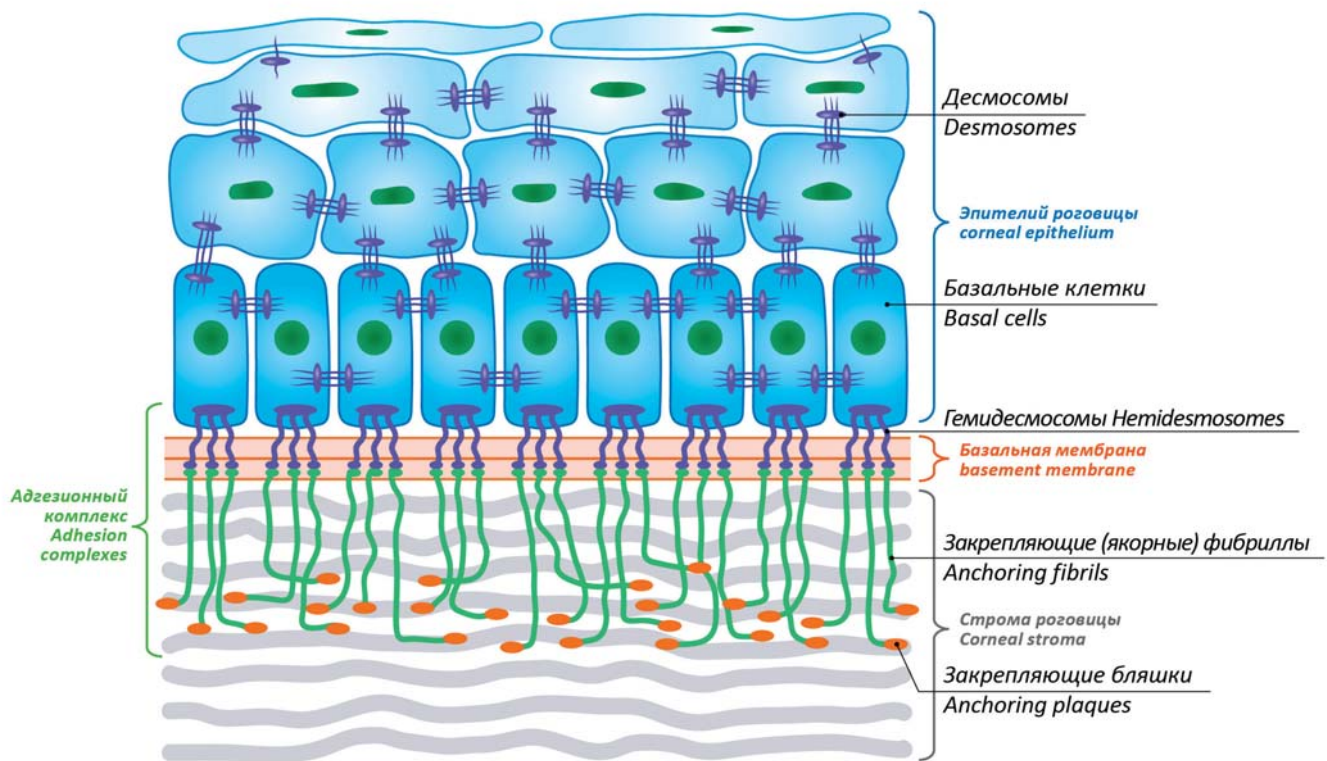


Рис. 2. Схема адгезионных комплексов базальной мембраны роговичного эпителия
Diagram of epithelial basement membrane and adhesion complexes

глубокого понимания патогенеза индолентной язвы роговицы. Роговичный эпителий и его базальная мембрана прикрепляются к строме роговицы при помощи адгезионных комплексов.

Эпителий роговицы прикрепляется к строме при помощи базальной мембраны, на которой располагается слой самых молодых эпителиальных клеток столбчатой формы, способных к активному делению. Именно этот слой клеток взаимодействует с базальной мембраной и обеспечивает адгезию всего эпителиального пласта. Базальные клетки прикреплены к нижележащей базальной мембране посредством гемидесмосом — белковых комплексов, продуцируемых эпителиальными клетками.

Гемидесмосомы, с одной стороны, интегрированы в плазматическую мембрану эпителиальной клетки, а с другой — соединены с закрепляющими фибриллами базальной мембраны.

Закрепляющие фибриллы состоят из коллагена VII типа, который представляет собой необычно длинную молекулу. Коллаген VII типа секретируют базальные эпителиальные клетки. Закрепляющие фибриллы образуют лентообразную структуру, которая проникает через базальную мембрану на глубину до 2 мкм в строму, где разветвляется между коллагеновых фибрилл и прикрепляется к закрепляющим бляшкам в строме, которые состоят из ламинина и коллагена I типа.

Гемидесмосомы, закрепляющие фибриллы, закрепляющие бляшки и базальная мембрана вместе образуют адгезионный комплекс, который обеспечивает целостность соединения эпителия и стромы роговицы [10] (рис. 2).

ВАЖНО! Адгезионные комплексы в эпителии роговицы настолько сильны, что при механическом повреждении базальные клетки разрываются (разрушаются), а не просто удаляются с поверхности базальной мембраны. Этот механизм защищает базальную мембрану от повреждений и позволяет ей оставаться на поверхности стромы [10].

Базальная мембрана плотно прилегает к строме; она является производным эпителиальных клеток, имеет толщину примерно от 40 до 60 нм и состоит из коллагена IV типа, ламинина, фибрина и фибронектина [2]. Базальная мембрана служит резервуаром для факторов роста и других цитоактивных соединений, благодаря чему модулирует поведение эпителиальных клеток, в частности адгезию, миграцию, выравнивание и др. Базальная мембрана является ключевым элементом при повреждении эпителия, так как обеспечивает матрицу для миграции клеток во время заживления ран.

Если базальная мембрана нарушена, повторная сборка адгезионных комплексов может быть задержана, и, наоборот, неповрежденная базальная мембрана способствует более быстрому заживлению [16].

Патологические изменения при индолентных язвах роговицы

Патологические изменения затрагивают следующие структуры: эпителий роговицы; базальную мембрану роговичного эпителия; поверхностные слои стромы роговицы.

Изменения эпителия. Эпителий утрачивает свою связь с подлежащими тканями и отслаивается в виде единого пласта различной площади, образуя так

называемую эпителиальную губу. При этом в эпителии как отслоенного участка, так и участков, прилегающих к нему, отмечается выраженная дисплазия, которая характеризуется потерей нормальной упорядоченной архитектуры эпителия, распределения и дифференцировки слоев его клеток. Базальные клетки утрачивают свою столбчатую форму, смещаются в средние слои эпителия и образуют своеобразные розетки, окруженные зонами более зрелых крыловидных клеток. То есть отмечается выраженная дегенерация базального слоя эпителиоцитов. Толщина эпителия неравномерно увеличивается в области «губы» и участках, прилегающих к дефекту [3, 7]. Есть предположение, что вышеописанные диспластические изменения роговничного эпителия являются проявлением его попытки к избыточной миграции по обнаженной строме в сочетании с невозможностью формирования адгезионных комплексов [6] (рис. 3, 4).

При гистохимическом исследовании образцов тканей хронических эпителиальных дефектов было установлено что, несмотря на изменение своей ар-

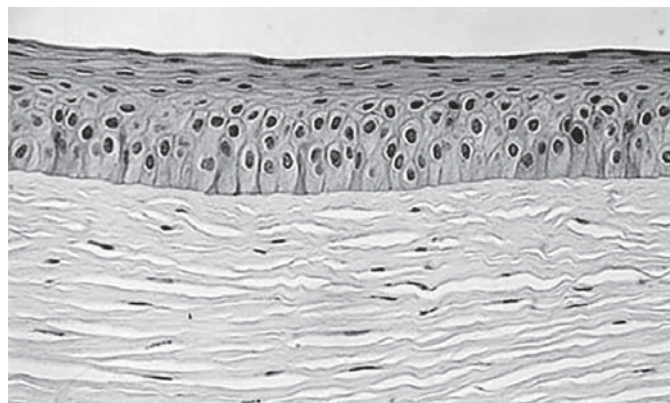


Рис. 3. Нормальная морфология роговничного эпителия и поверхностных слоев стромы роговицы. $\times 400$ [9]
Normal morphology of corneal epithelium and anterior stroma. $\times 400$ [9]

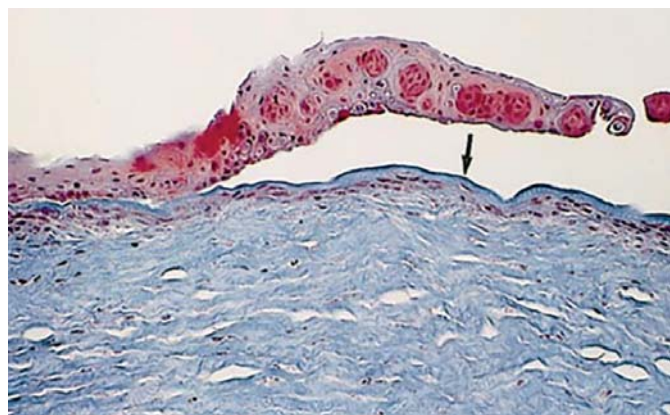


Рис. 4. Типичный образец спонтанного хронического эпителиального дефекта роговицы у собаки. Отмечается нарушение адгезии и дисплазия эпителия (характерные розетки, образованные базальными клетками), а также присутствие гиалинизированной зоны стромы (показано стрелкой). $\times 200$ [9]
Typical canine spontaneous corneal epithelial defect demonstrating poor epithelial attachment and epithelial dysplasia and formation of a superficial stromal hyalinized zone (arrow). $\times 200$ [9]

хитектоники, роговичный эпителий продолжал продуцировать компоненты межклеточного матрикса, а также якорные компоненты (ламинин, коллаген IV и коллаген VII), но при этом формирование базальной мембраны и самих якорных комплексов не происходило [7].

Изменения базальной мембраны. Отмечено, что у собак с SCCEDs на участке обнаженной стромы отсутствует базальная мембрана роговничного эпителия, либо определяются только ее отдельные фрагменты. Это может указывать либо на то, что адгезионные комплексы и/или компоненты внеклеточного матрикса у этих пациентов были патологически изменены до возникновения эпителиального дефекта и послужили его причиной, либо о том, что нормальная базальная мембрана или ее якорные компоненты не способны формироваться вновь после повреждения [9, 16].

Есть мнение, что именно дистрофия базальной мембраны и нарушение формирования якорных (адгезионных) комплексов приводит к развитию незаживающих эпителиальных дефектов роговицы [10].

Также есть данные о том, что определенную роль в нарушении формирования базальной мембраны и якорных комплексов могут играть ММП. В одном исследовании было обнаружено повышение уровня матриксной металлопротеиназы-2 в образцах тканей глаза от собак с хроническими эпителиальными дефектами [9].

По мнению одного из авторов [9], нормальный внешний вид базальной мембраны в образцах, взятых из участков, расположенных в отдалении от эрозии, и клинический вид собак противоречат мнению, что в основе заболевания лежит первичная дистрофия базальной мембраны. Кроме того, регулярное (довольно частое) обнаружение этого заболевания у собак среднего и старшего возраста наводит на мысль, что это расстройство заживления может быть возрастной проблемой. Исследования людей показывают, что с возрастом базальная мембрана утолщается, потенциально до размера, превышающего длину якорной фибриллы. Однако, чтобы определить, являются ли эти образцы аномально утолщенными, необходимо было бы оценить соответствующие возрасту контрольные объекты. Кроме того, эти эрозии часто присутствуют в различных местах по всей роговице до операции, и поэтому утолщение может быть связано с процессом заживления. Исследования повреждения эпителия у нормальных собак необходимы для дальнейшего определения изменений внеклеточного матрикса [9].

Изменения стромы. Немаловажную роль в нарушении регенерации при ХЭД играет патологическое изменение поверхностных слоев стромы роговицы [9].

При электронной микроскопии образцов роговицы собак с ХЭД было обнаружено отсутствие базальной мембраны. На участке стромы роговицы, где отсутствовала базальная мембрана, была выявле-

на поверхностная гиалинизированная ацеллюлярная зона толщиной в среднем 4,4 мкм. Эта бесклеточная зона состояла из коллагеновых фибрилл, которые были окутаны практически аморфным или тонким фибриллярным материалом. При этом на здоровых участках этих же роговиц патологические изменения не обнаружены [10].

Учитывая, что закрепляющие фибриллы проникают в строму и закрепляются в ней на глубине 2 мкм, а толщина гиалинизированной пластинки составляет 4,4 мкм, можно предположить, что именно данная ацеллюлярная зона препятствует формированию полноценных адгезионных комплексов [10].

Изменения иннервации. При гистохимическом исследовании образцов роговиц, полученных от 45 собак с индолентными язвами, были выявлены специфические патологические изменения в иннервации роговицы [18].

Так, у собак с ХЭД было обнаружено изменение плотности, распределения и морфологии роговичных нервов в зоне язвы и вокруг нее по сравнению с контрольной роговицей.

Наиболее выраженная нервная аномалия состояла из ограниченных участков гипериннервации в субэпителиальной строме и эпителии, окружающем эпителиальную губу. Эпителий роговицы был гипериннервирован и содержал плотно упакованные агрегаты морфологически измененных нервных волокон. Их окончания были сосредоточены в базальном слое эпителиальных клеток и представляли собой неорганизованные скопления, имеющие вид лукович и клубочков.

В отличие от гипериннервации эпителия, субэпителиальная строма в области дна язвы, напротив, содержала мало нервных волокон. Некоторые волокна под оголенной зоной были фрагментированы и, по-видимому, дегенерированы.

Количество и морфология нервных волокон на всех остальных участках роговицы, расположенных под поверхностью дефекта глубже 100 мкм, были нормальными.

Степень и тяжесть наблюдаемых нервных аномалий незначительно варьировалась в разных образцах, однако не было отмечено никакой положительной корреляции между характером изменений иннервации и специфическими клиническими признаками заболевания, такими как его продолжительность, площадь поражения роговицы, наличие или отсутствие неоваскуляризации (необходимо принимать во внимание тот факт, что образцы тканей роговицы были взяты у собак начиная с третьей недели течения патологии) [18].

Также было обнаружено изменение содержания одного из нейропептидов (SP) в образцах эпителиальных клеток роговицы и слезах. Количество SP в десквамированном эпителии роговицы пораженных глаз собак-пациентов было в 3,3 раза выше, чем в роговицах здоровых собак. Содержание пептида, обнаруженного в слезе из глаз

со спонтанными дефектами роговицы, достоверно не отличалось от такового в нормальных глазах [18].

Недавние данные показали, что SP и CGRP модулируют различные аспекты поведения эпителиальных клеток роговицы, включая пролиферацию, адгезию и миграцию [8].

Морфологические (гистологические) изменения. При исследовании гистологических образцов роговицы, полученных от собак с ХЭД, методом электронной микроскопии и иммуногистохимии были выявлены характерные патоморфологические особенности [9...11]:

- эпителий, прилегающий к зоне дефекта, плохо прикреплен к нижележащей строме роговицы;
- нарушено упорядоченное послойное расположение клеток эпителия;
- значительно варьируется толщина эпителиального слоя;
- базальная мембрана и адгезионные комплексы либо полностью отсутствуют, либо отмечаются только небольшие, прерывистые сегменты базальной мембраны;
- фибронектин всегда присутствует на поверхности язвы, тогда как коллаген IV и коллаген VII не идентифицируются;
- в поверхностных слоях стромы определяется гиалинизированная ацеллюлярная зона толщиной в среднем 4,4 мкм;
- интраэпителиальные инфильтраты не выявляются;
- в строме у 65 % собак присутствуют клеточные инфильтраты, включающие в себя нейтрофилы, лимфоциты и плазматические клетки;
- степень стромальной фиброблазии и васкуляризации варьируется от полного отсутствия до генерализованной формы;
- отмечена аномальная организация и морфологические изменения нервных волокон эпителия в перифокальной зоне;
- в периферической зоне роговицы непрерывная нормальная базальная мембрана присутствовала во всех образцах. При этом отмечено увеличение толщины базальной мембраны ($198,58 \pm 70,965$ Нм), это значительно больше, чем толщина базальной мембраны у здоровых собак 1...3-летнего возраста, которая составляет 134 ± 29 Нм;
- в области неповрежденных участков этих же роговиц кроме увеличения толщины базальной мембраны какие-либо аномалии отсутствуют;
- бактерии не обнаружены ни в одном из исследованных образцов.

Клинические признаки

Данные анамнеза. Из анамнеза мы выясняем, что собака без какой-либо внешней причины резко начала прищуривать глаз (блефароспазм); кроме того, владельцы заметили слезотечение, которое может быть различной интенсивности — от незначительного до обильного.

В некоторых случаях владельцы сообщают, что собака начала прищуривать глаз после того, как на прогулке побывала в кустах или бегала по высокой траве, либо после игры с другими собаками на улице или домашними питомцами. Есть предположение, что травма может служить пусковым механизмом для данного типа язв, но в большинстве случаев это лишь совпадение.

При обследовании больного глаза мы обнаруживаем белефароспазм, боль, умеренную или выраженную гиперемию конъюнктивы, при этом отек, как правило, незначительный. Помимо эпифоры у некоторых собак, особенно рыхлых пород, может присутствовать слизистое отделяемое. Отмечают различной степени пролапс третьего века.

Как правило, поражение монокулярное, но в некоторых случаях язвы могут диагностироваться на обоих глазах. Причем несколько чаще поражается правый глаз. Половая предрасположенность не выявлена, но отмечено, что у самцов данная патология встречается чаще [13, 14].

При индолентных язвах можно отметить три характерные локализации, с которыми связаны специфические клинические признаки язвы.

Первый вариант локализации язвы. В большинстве случаев эпителиальный дефект локализован в темпоральном (височном) секторе роговицы и находится на расстоянии 2...4 мм от лимба. Форма язвы может быть неправильной или напоминать овал; в обоих случаях язва вытянута в вертикальном направлении. При такой локализации у язвы можно отметить два края — регенерирующий (расположен ближе к лимбу) и прогрессирующий (ближе к центру роговицы).

Со стороны регенерирующего края эпителий плотнее прилежит к строме и если отслаивается, то незначительно. Спустя 2...3 недели после образования язвы со стороны лимба отмечается сосудистая пролиферация, фиброплазия поверхностных слоев стромы и регенерация эпителия, который закрывает обнаженную ранее строму.

Со стороны прогрессирующего края эпителий отслаивается от стромы, он рыхлый и отечный, иногда часть эпителиального пласта частично отрывается, приобретает подвижность, смещается или загибается (см. рис 1а, 7 а).

Флуоресцеин хорошо окрашивает оголенную строму роговицы, при этом граница окрашивания в области регенерирующего края проходит по краю эпителиального дефекта. В области прогрессирующего края флуоресцин проникает под отслоившийся пласт эпителия и окрашивает строму на значительно большую площадь, чем зона эпителиального дефекта.

В результате того, что со стороны регенерирующего края язва покрывается эпителием, а со стороны прогрессирующего края продолжают отслаиваться и потеря эпителия, язва постепенно смещается от лимба к центру роговицы, при этом площадь эпителиального дефекта может не изменяться. Скорость и степень смещения язвы у каждой собаки инди-

видуальны, кроме того, мы можем влиять на этот процесс медикаментозно. Такие «подвижные язвы» получили название — «ползучие язвы роговицы».

Примечание: скорость развития васкуляризации и начала регенерации язвы у каждого животного различна и может составлять от 2 до 5 недель. У некоторых собак несмотря на паралимбальную локализацию язвы, ни васкуляризация, ни регенерация не развиваются даже спустя несколько месяцев. В этих случаях язва не меняет свою локализацию, но может увеличиваться по площади.

Второй вариант локализации язвы. Второй вариант локализации — центральная или парацентральная зона роговицы.

При локализации в центре роговицы эпителий концентрически отслаивается по краю язвы, за счет отека он утолщается и мутнеет. Эпителий разрыхляется даже на нормально выглядящих участках роговицы, а при хирургической обработке легко отделяется от подлежащей стромы [13].

В некоторых случаях эпителиальный пласт отслаивается от стромы, но остается на своем месте. При исследовании щелевой лампой мы наблюдаем отек и помутнение отслоившегося эпителия. В центре эпителиального пласта присутствует разрыв в виде трещины. Флуоресцеин проникает через «трещину» под эпителий и окрашивает строму (рис 5 а, б).

Деэпителизованная строма роговицы мутнеет в различной степени за счет оводнения как волокон, так и матрикса. При этом отек стромы ограничен зоной язвы и не распространяется на перифокальные ткани [16].

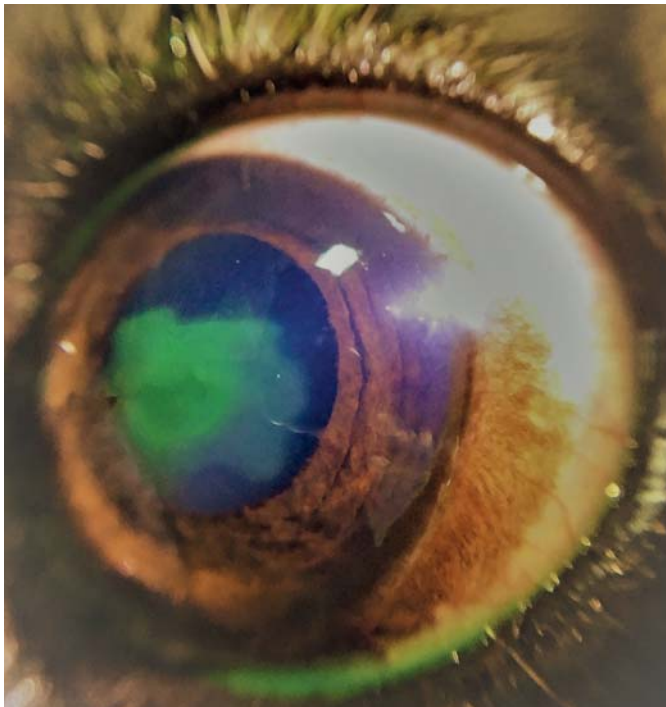
Третий вариант локализации язвы. Язва локализована в назальном секторе роговицы. Клиническая картина является «зеркальным» отражением язвы, локализованной в темпоральном секторе. Отмечают также наличие прогрессирующего и регенерирующего краев (рис 6 а, б). Однако при данной локализации миграция язвы отмечается не часто. Подобную локализацию язв мы чаще всего наблюдаем у собак породы французский бульдог и мопс (примечание автора).

ВАЖНО! При индолентных язвах роговицы в большинстве случаев разрушения стромальных волокон и углубления язвы не происходит даже при длительном (несколько месяцев) течении заболевания. Это один из характерных признаков, указывающих именно на данную патологию.

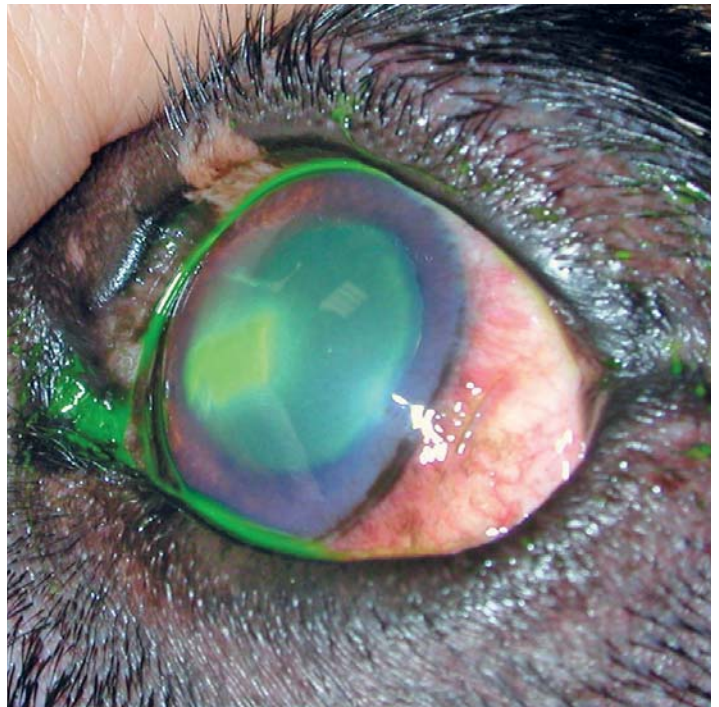
При центральном и парацентральном расположении язвы васкуляризация возникает довольно редко. У некоторых собак можно обнаружить легкую сосудистую реакцию в паралимбальной зоне, однако новообразованные сосуды имеют низкую скорость роста и крайне редко достигают зоны дефекта.

Результаты дополнительных исследований. При проведении теста Ширмера у собак с индолентными язвами отмечается некоторое повышение средних значений слезопродукции (в пределах нормы) [18].

При эстезиометрии (определении тактильной чувствительности роговицы) не наблюдали разницу между здоровым и больным глазом [18].



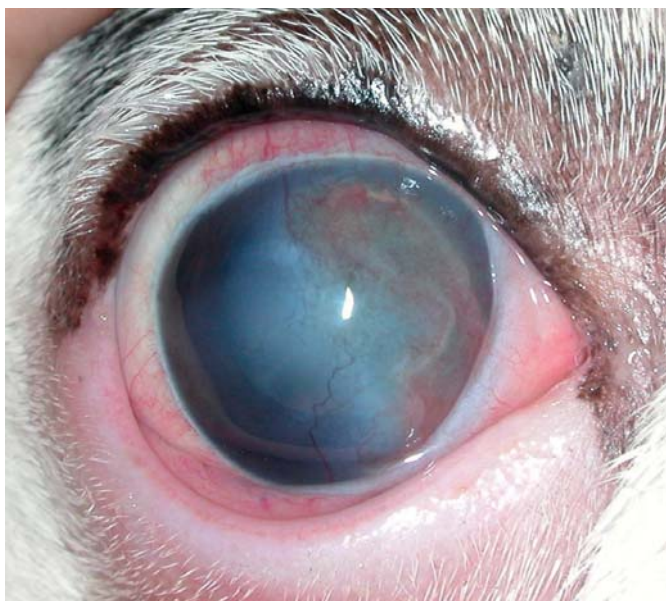
a



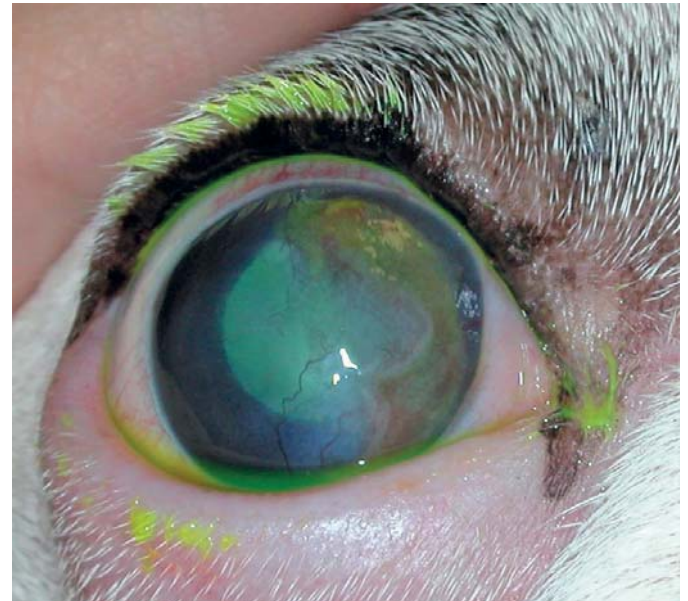
b

Рис. 5. Спонтанный эпителиальный дефект в центральной зоне роговицы: а — у собаки-метиса 7 лет; б — у собаки породы французский бульдог 10 лет

Spontaneous corneal epithelial defects in the central zone of the cornea: a — in a seven-years-old mixed breed dog; b — in a ten-years-old French bulldog



a



b

Рис. 6. Индолентная язва у собаки породы французский бульдог 3 лет: а — язва локализована в назальной области (нетипичная локализация); б — оголенная строма роговицы в зоне язвы окрашена флуоресцеином

Indolent corneal ulcer in three-years-old French bulldog: a — ulcer is localized in the nasal region (atypical localization); b — the exposed corneal stroma in the ulcer area is stained with fluorescein

При индолентных язвах роговицы не отмечено изменение ВГД, в отличие от других видов язв, которые могут сопровождаться рефлекторным иридоциклитом, а соответственно и снижением ВГД. [11].

Поверхностные язвы роговицы, которые не отвечают на медикаментозную терапию и не заживают в течение 5...7 дней, считаются рефрактерными [13].

ВАЖНО! При обследовании здорового глаза нередко можно обнаружить один или несколько очагов

легкого фиброза роговицы в виде сероватых облачков — это зоны заживших эпителиальных дефектов [3]. В анамнезе у таких собак можно установить период, в течение которого владельцы отмечали блефароспазм и эпифору. Данный факт указывает на рецидивирующий характер заболевания.

Примечание: индолентные язвы роговицы редко осложняются вторичной бактериальной инфекцией и углублением в строму [13], однако такое осложнение встречается (наблюдение автора).

При вовлечении в язвенный процесс стромы роговицы мы можем рассматривать два патогенетических механизма:

- патологическую активацию собственных ММП, что приводит к лизису стромы;
- инфицирование вторичной микрофлорой, продуцирующей протеолитические ферменты, что также разрушает строму.

Дифференциальная диагностика

При обследовании собак с подозрением на индолентную язву роговицы необходимо учитывать, что этот вид язв не возникает вторично по отношению к заболеванию придаточного аппарата глаза, кератоконъюнктивиту, кератиту, синдрому сухого глаза и другим патологиям [13, 16].

Индолентные язвы роговицы необходимо дифференцировать от следующих патологий:

- хронические травмы роговицы (энтропион, носогубная складка, дистихиаз, эктопические ресницы, новообразования);
- инородные тела в конъюнктивальной полости (особенно под третьим веком!);
- поверхностные язвы роговицы, возникающие на фоне эндотелиальной дистрофии (присутствует диффузный отек роговицы);
- ксеротические язвы роговицы на фоне синдрома сухого глаза (снижение теста Ширмера);
- ожоги роговицы (анамнез, характерные клинические признаки);
- ятрогенные язвы (в анамнезе применение ГКС или НПВС последнего поколения — неванак, броксинак);
- нейрогенные язвы (отсутствие мигательного или роговичного рефлекса);
- герпетические язвы роговицы (мультифокальное проявление, специфическая форма, иридоциклит);
- лимфоцитарно-плазматический кератит овчарок (паннус) с иъязвлением (характерная цитологическая картина);
- передняя стромальная кальцифицирующая или липоидная дегенерация с иъязвлением (перифокальная инфильтрация стромы кристаллами кальция или липоида).

ВАЖНО! Наибольшую сложность представляет дифференциальная диагностика центрально расположенных индолентных язв роговицы от герпетических язв. Проблема заключается в том, что лабораторно подтвердить наличие герпес вируса удается только у 30 % собак с герпетическими язвами роговицы. Отрицательный тест ПЦР не явля-

ется абсолютным доказательством непричастности герпеса к язве у конкретного животного. Поэтому для постановки диагноза необходимо опираться на клинические признаки и характер течения патологии. Отличительная особенность герпетических язв роговицы — образование нескольких очагов и отсутствие характерного отслоения эпителия в виде пласта или «губы», а также положительная динамика при назначении противовирусных и иммуностимулирующих препаратов (форвет, ронколейкин, циклоферон).

Общие принципы лечения индолентных язв

При выборе метода лечения необходимо учитывать такие основные факторы патогенеза ХЭД, как десквамация и дисплазия эпителия; дегенерация базальной мембраны эпителия; формирование гиалиновой пластинки в поверхностном слое стромы. Все указанные факторы приводят к нарушению адгезии эпителия к строме. Поэтому как медикаментозное, так и хирургическое лечение должно быть направлено на улучшение адгезии и трофики эпителия [13] (рис. 7).

ВАЖНО! При лечении собак с ХЭД нужно помнить о том, что адгезия эпителия к строме роговицы у этих собак нарушена, и даже случайное трение глаза будет препятствовать заживлению [16]. Поэтому защитный воротник необходимо использовать не только после инструментальных и хирургических вмешательств, но и при медикаментозном лечении.

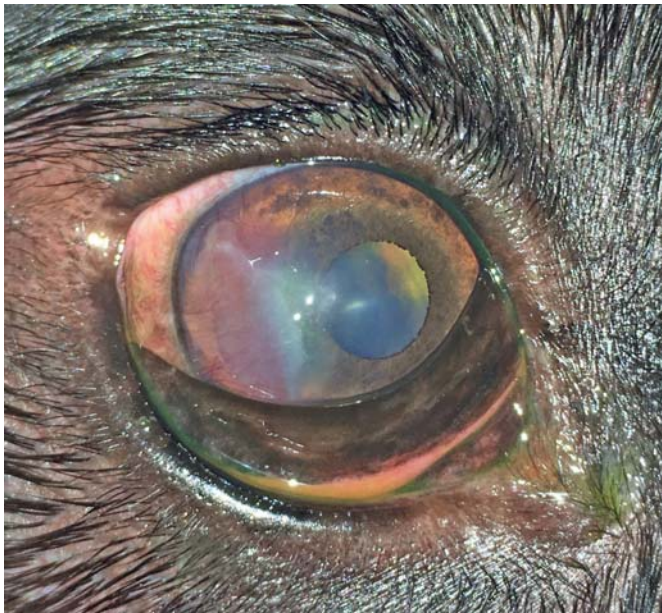
Медикаментозное лечение собак с индолентными язвами роговицы имеет два существенных недостатка: длительность терапии — от 3 до 10 недель; кратность инстилляций препаратов — 6...8 раз в сутки.

При этом выздоровление собаки зависит от места локализации язвы. Высокий процент выздоровления собак (90 %) мы наблюдаем в том случае, если язва имеет классическую локализацию — в паралимбальной области темпорального сектора роговицы.

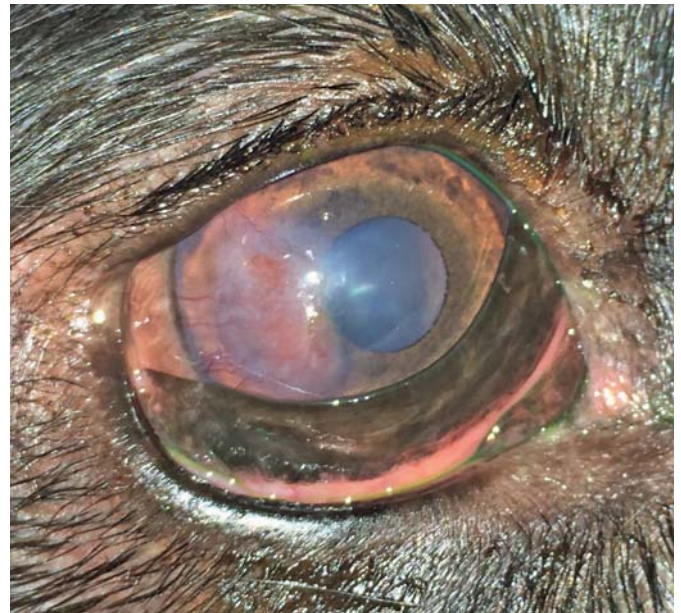
Собаки, имеющие язву в центральной или парacentральной зоне роговицы, как правило, плохо отвечают на медикаментозную терапию, а заживление язвы нередко сопровождается образованием грубого рубца, который плохо резорбируется и значительно снижает зрение животного! Поэтому мы придерживаемся следующего принципа, который используют и зарубежные коллеги [11, 12, 16, 19, 22].

Если в течение недели медикаментозная терапия не приводит к положительной динамике (отсутствие десквамации и отека эпителия по краям дефекта и сокращение площади язвы) или полной регенерации, то показано проведение одного из нижеописанных хирургических вмешательств или манипуляций.

Примечание: длительное медикаментозное лечение собак с хроническими эпителиальными дефектами оправдано лишь в том случае, если животному противопоказана общая анестезия или по желанию владельца.



a



b



c

Рис. 7. Положительная динамика регенерации ползучей язвы роговицы у собаки метиса 4 лет: а — состояние глаза на первичном приеме; b — состояние глаза через 7 дней терапии: активная васкуляризация и фиброблазия в области язвы, эпителий плотно прилегает, присутствует точечный дефект, окрашенный флуоресцеином; с — состояние глаза через 21 от начала лечения. Отмечается остаточная васкуляризация и легкая пигментная эпителиопатия на месте язвы

Improvement in the healing of a corneal ulcer serpens in a four-years-old mix breed dog: a — the initial clinical examination; b — appearance after 1 week of treatment: the cornea responds by active vascularizing and fibroplasia, the epithelium is tightly attached, there is a point defect stained with fluorescein; c — appearance after 3 weeks of treatment. Note the residual vascularisation and the local pigmental epitheliopathy in place of ulceration

Медикаментозная терапия

Антибактериальные препараты. Антибактериальные препараты назначают, чтобы предотвратить инфицирование раневой поверхности и углубление язвы. Выбор препарата зависит от клинических симптомов, породы собаки, а также времени года (при температуре выше 25 °С активность микрофлоры выше, поэтому бактериальные осложнения встречаются чаще).

Рекомендованная кратность применения антибактериальных препаратов — 4 раза в день — может быть увеличена до 6...8 раз в день при риске инфицирования язвы.

Применение топических антибактериальных глазных препаратов необходимо продолжать до полной

эпителизации язвы. При терапевтическом лечении смена антибиотиков редко приводит к выздоровлению, если только у собаки не отмечается аллергическая реакция на ранее назначенный препарат [10].

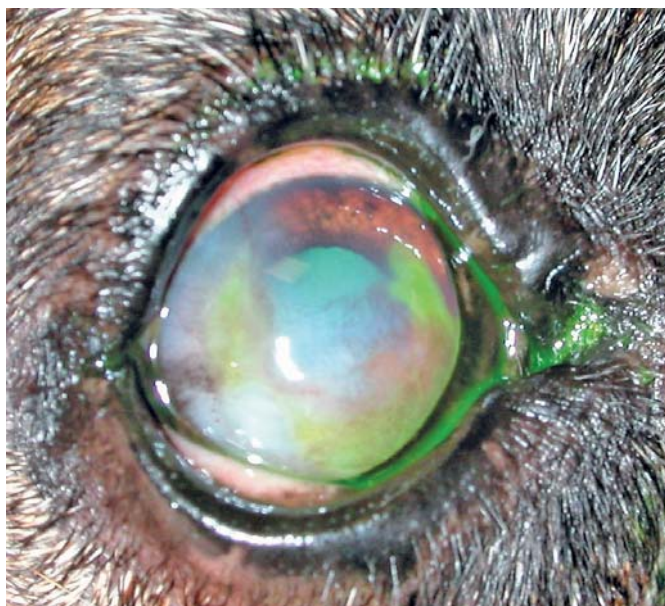
Антисептики: витабакт, бактавит, окомистин.

Антибиотики: ирис, тобрекс, неттацин; фуциталмик.

Фторхинолоны: ципровет, флоксал, вигамокс и др.

ВАЖНО! Антибактериальные препараты в данном случае не способствуют регенерации язвы, а лишь служат профилактикой развития бактериальных осложнений.

Вяжущие препараты. Назначение лекарственных средств, обладающих вяжущим эффектом, имеет цель улучшить адгезию эпителия к строме.



а



б



с

Рис. 8. Положительная динамика при терапии с использованием колларгола и хилопарин-комода у собаки породы бульмастиф 4 лет: а — первичный прием. Обширное поражение роговицы, развившееся из-за неправильно проведенного дебридмента; б — состояние глаза через 14 дней терапии. Отмечается снижение васкуляризации и отека эпителия. По-прежнему присутствуют 3 очага нарушения адгезии эпителия; с — состояние глаза через 45 дней от начала лечения. Эпителий плотно прилегает по всей площади роговицы, фиброз и васкуляризация отсутствуют, отмечается легкая локальная пигментная эпителиопатия
Positive dynamics during therapy with the use of collargol (colloid silver) and chiloparin-comod in a four-year-old Bullmastiff dog: а — severe corneal damage after incorrect diamond debridement at presentation: б — appearance after 2 weeks of treatment. Note the moderate edema and vascularisation of corneal epithelium and 3 sites of nonadherent epithelium; с — appearance after 45 days of treatment. The epithelium is tightly attached throughout the entire area of the cornea. Note the lack of corneal vascularization and fibrosis and the local pigmental epitheliopathy

Применяют колларгол, протаргол (сиалор), цинка сульфат с борной кислотой. Наиболее выраженный клинический эффект отмечен при применении колларгола.

Колларгол (коллоидное серебро) содержит 70 % серебра, при растворении в воде образует коллоидный раствор. В офтальмологии используют 2...3%-й водный раствор. Оказывает антисептическое, вяжущее и противовоспалительное действие (рис. 8 а, б, в)

Антисептическое действие колларгола обусловлено взаимодействием серебра с внешними пептидогликанами бактериальной клетки, что блокирует передачу кислорода внутрь бактериальной клетки. Кроме того, серебро образует комплексы с нуклеиновыми кислотами, нарушая стабильность ДНК; ингибирует трансмембранный транспорта Na^+ и Ca^{2+} и ферментов дыхательной цепи, нарушает процессы

окисления и окислительного фосфорилирования в микробных клетках, что в совокупности приводит к их гибели [2].

Вяжущее действие основано на том, что ионы серебра на поврежденной слизистой оболочке осаждают белки и образуют защитную пленку, которая способствует уменьшению чувствительности нервных окончаний и сужению кровеносных сосудов — это приводит к уменьшению отека, что в свою очередь обуславливает торможение воспалительных реакций.

Противовоспалительный эффект колларгола заключается в активации механизма апоптоза лимфоцитов, снижении экспрессии провоспалительных цитокинов и снижение активности желатиназы, ингибирование активности ММП-9, фактора некроза опухоли и интерлейкинов [16].

Примечание: 2...3%-е растворы колларгола оказывают антимикробное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *B. cereus*, *C. albicans*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *A. niger*, *S. abony* и др. [2]. Поэтому при лечении собаки с ХЭД мы можем обойтись без назначения вышеописанных антисептиков или антибиотиков, предупреждая развитие вторичных бактериальных осложнений посредством назначения колларгола.

Протаргол и сиалор (серебра протеинат) содержат 7,8...8,3 % серебра. В офтальмологии используют 1...3%-е растворы. Как и колларгол, оказывают антисептическое, вяжущее и противовоспалительное действия. Однако значительно уступают колларголу в клинической эффективности.

Цинка сульфат с борной кислотой оказывает антисептическое, вяжущее, подсушивающее и местное противовоспалительное действие. Клинический эффект при индолентных язвах роговицы невысокий.

Лекарственные средства на основе полисульфатированных гликозаминогликанов. сГАГ входят в состав межклеточного вещества вместе с волокнами коллагена, эластина и гликопротеинами, а также являются структурными компонентами клетки, клеточных мембран и гликокаликса. К сГАГ относятся: хондроитин 4,6 сульфаты, кератансульфаты, дерматансульфаты, гепарансульфат, гепарин. сГАГ обладают несколькими функциями:

- трофическая — регулируют транспорт воды, солей, аминокислот, липидов, метаболитов в бессудистых тканях, в частности в роговице.
- структурная — обеспечивают правильную укладку тропоколлагена в фибриллах и фибрилл в волокнах коллагена, способствуя специфической структурной организации роговицы, определяя длину, диаметр и ориентацию коллагеновых волокон; обеспечивают связь поверхности клетки с межклеточным веществом.
- регуляторная — меняя конформацию различных молекул, регулируют продукцию и активность цитокинов, созревание лейкоцитов и других клеток воспалительного ряда. Одним из наиболее важных регуляторных свойств является их способность подавлять избыточное действие клеточных ферментов, связываясь с их активными центрами и изменяя их конформацию, а также способствовать пространственному распределению цитокинов и клеточных ферментов в тканях.

При повреждении ткани оказывают влияние на самые ранние этапы воспалительного процесса, снижая синтез цитокинов и других медиаторов воспаления в очаге повреждения. Кроме того, частично связывают продукты распада и образующиеся свободные кислородные радикалы.

Они также способны блокировать антигенные детерминанты, препятствуя развитию иммунных и аутоиммунных процессов. Все это тормозит интенсивность последующего каскада продукции медиаторов воспаления в очаге, что уменьшает воспалительную

реакцию ткани на повреждение [6]. сГАГ, введенные экзогенно в зону повреждения тканей глаза, модулируют репаративные процессы, снижая воспаление и ускоряя заживление без избыточного рубцевания [6].

Применение препаратов на основе сГАГ у собак с ХЭД 4 раза в сутки увеличивает скорость заживления до 83 % [13]. Также сообщается о высокой эффективности комбинированного применения антибиотиков и препаратов сГАГ в 81 % случаев, однако длительность лечения составляла не менее 4 недель [10].

Мы в своей практике используем следующие глазные капли и гели на основе сГАГ:

1. балларпан — 0,01%-й раствор комплекса хондроитин-4,6-сульфата и кератансульфата;
2. балларпан Н — 0,01%-й раствор комплекса хондроитин-4,6-сульфата и кератансульфата с гипромелозой 0,3 % (гелевый препарат, сохраняется на поверхности роговицы до 90 мин);
3. оквис — 0,3%-й раствор хондроитин сульфата на сбалансированном солевом растворе с гидроксипропилцеллюлозой;
4. хилопарин комод — 0,1%-й раствор натрия гиалуроната (натриевая соль гиалуроновой кислоты) и 1300 МЕ гепарин натрия/мл;
5. стиллавит — водный раствор, содержащий 0,16 % гиалуроната натрия, 0,05 % хондроитин сульфат натрия и 1 % декспантенола;
6. рикаверигель — гелевый препарат на водной основе, содержащий 0,05 % хондроитина сульфата, 0,2 % гиалуроновой кислоты и 3,75 % декспантенола.

Стимуляторы регенерации системного действия. К ним относят витамин С, солкосерил и актовегин.

Аскорбиновая кислота (витамин С) активно участвует в синтезе компонентов соединительной ткани, нуклеиновых кислот, гормонов коры надпочечников; регулирует пигментный обмен в коже, стимулирует антитоксическую функцию печени, деятельность желез внутренней секреции; способствует адаптационным способностям организма. Обладает антиоксидантным, противовоспалительным, антигиалуронидазным, гипосенсибилизирующим, действием. In vitro выявлена бактериостатическая и бактерицидная активность по отношению к стафилококку и стрептококку.

Дефицит аскорбиновой кислоты приводит к нарушению Т-системы иммунитета, отклонениям гуморального иммунитета, нарушению синтеза коллагена.

Отмечен терапевтический эффект при назначении аскорбиновой кислоты при различных заболеваниях кожи (аллергических дерматитах, экземе, нейродермите, васкулитах, пузырьчатке, стоматитах, глосситах, хроническом атрофическом акродерматите, хронической пиодермии, а также при продолжительном применении кортикостероидных препаратов).

При ХЭД аскорбиновую кислоту назначают внутрь в дозе 500 мг два раза в день. В исследовании эффективности аскорбиновой кислоты у 110 собак

с ХЭД было статистически доказано, что у 77,46 % собак, получавших препарат в указанной дозе, регенерация язвы происходила гораздо раньше — в среднем до 32 дней, в отличие от контрольной группы, где выздоровление происходило в сроки до 132 дней [14].

Солкосерил и актовегин представляют собой раствор (42,5 мг/мл) депротеинизированного гемодеривата из крови телят, полученный методом диализа и ультрафильтрации, с широким спектром входящих в его состав природных низкомолекулярных веществ с молекулярной массой 5000 Да.

Известно, что скорость регенерации роговицы напрямую зависит от скорости пролиферации фибробластов и продукции ими компонентов межклеточного матрикса, а также исходных компонентов коллагеновых волокон (тропоколлаген). Препараты солкосерил и актовегин, имеющие в качестве действующего вещества депротеинизированную фракцию крови телят, оказывают выраженный стимулирующий эффект на миграцию и пролиферацию фибробластов, сопоставимый с эффектом основного фактора роста фибробластов, фактора роста тромбоцитов, трансформирующего фактора роста бета, что было показано в соответствующем исследовании [3, 8, 21]. Отмечено что топическое применение глазного геля солкосерил сокращает скорость регенерации роговицы, снижает явления неоваскуляризации и избыточного рубцевания при щелочных ожогах роговицы у крыс в эксперименте. Данные иммуногистохимических исследований свидетельствуют о влиянии солкосерила на контроль воспалительных цитокинов IL-1b, IL-6 и TNF-а при щелочных ожогах роговицы [22].

Солкосерил назначаем внутримышечно, максимальная доза составляет 2 мл на животное 1 раз в день, курсом 7...10 инъекций.

ВАЖНО! Внутримышечное введение препарата крайне болезненно, и, как правило, собаки мелких пород его переносят плохо. Поэтому мы назначаем солкосерил собакам средних и крупных пород.

Препараты, не показанные для применения при ХЭД. Есть ряд препаратов, применение которых при ХЭД нерационально.

Сыворотка крови — в настоящее время одно из излюбленных средств российских ветврачей; ее повсеместно назначают для лечения животных с язвами роговицы. Однако применение сыворотки крови при индолентных язвах роговицы не находит патогенетического оправдания, так как присутствующий в сыворотке фибронектин, который принимает участие в регенерации дефектов роговицы, уже присутствует на язвенной поверхности при данном виде язв. Также не оправдано применение сыворотки с целью подавления ММП, так как при индолентных язвах роговицы уровень ММП в большинстве случаев не повышен. Применение сыворотки и фибронектина гораздо полезнее при инфицированных язвах с признаками кератомалиции, где антипротеиназная активность компонентов

сыворотки способствует регенерации ран роговицы [10, 13, 16].

Атропин: 1%-е глазные капли, которые назначали 1...3 раза в день в течение первых 20 дней, не показали статистически значимого ускорения регенерации по сравнению с применением других препаратов [1]. Применение атропина оправдано при выраженном болевом синдроме и миозе, а также в течение первых 3 дней после хирургического вмешательства (сетчатой кератотомии или поверхностной кератэктомии) [13].

Местные и системные противовоспалительные средства не показаны при индолентных язвах роговицы. Отмечено, что при назначении местных НПВС (диклофенак, индометацин, неवानак, бруксинак) или системных (мелоксикам, флуниксин меглумин, кеторолак) скорость регенерации эпителиальных дефектов значительно снижалась (максимально до 135 дней, в среднем на 41 день). Кроме того, применение НПВС при данной патологии может провоцировать кератомалицию [14].

Местные НПВС показаны для снижения отека, васкуляризации и фиброплазии роговицы только после полной её регенерации.

Доксициклин и тетрациклин в качестве ингибиторов ММП не оправданы в связи с тем, что повышение уровня ММП при данном виде язв не происходит. Соответственно отсутствует необходимость в их подавлении [10].

Гормональная терапия (половые гормоны) была рекомендована для стимуляции эпителизации и предотвращения рецидивов, так как первоначально в качестве потенциальной этиологии ХЭД предполагалось эндокринное или возрастное расстройство. Недавние исследования сообщают об отсутствии половой предрасположенности, а соответственно и неэффективности гормональной терапии при хронических дефектах эпителия [13].

Ингибиторы протеиназ — 10%-й ацетилцистеин и 0,35%-я ЭДТА, а также аprotинин не показаны при ХЭД: уже сообщалось выше, что при данной патологии роль протеиназ минимальна [14].

Примеры терапевтических схем лечения собак при ХЭД. Мы приводим две схемы лечения язв различной локализации.

Схема 1. «Ползучая» язва роговицы, расположенная в темпоральном секторе роговицы паралимбально.

Местно: хилопарин комод по 1...2 капли. Через 30... 40 мин — колларгол 2 % по 1...2 капли. Кратность применения — 4...6 раз в сутки.

Внутримышечно: солкосерил 1 раз в день, 7...10 инъекций.

Схема 2. Индолентная язва расположена в центральной или парацентральной области роговицы.

Местно: ципровет по 1...2 капли. Через 10 мин — рикавери гель 1 капля. Кратность применения — 4...6 раз в сутки.

Внутрь: аскорбиновая кислота 500 мг 2 раза в сутки.

Примечание: схемы лечения всегда составляем индивидуально для каждого животного с учетом клинических признаков, возраста, породы, возможных сопутствующих заболеваний и аллергических реакций.

При отрицательной динамике или ее отсутствии через 7...10 дней от начала лечения необходимо рассмотреть вопрос о коррекции схемы терапии или принять решение о хирургическом вмешательстве.

Биологически активные вещества. В настоящее время продолжается поиск эффективных средств для терапевтического лечения собак с ХЭД, проведены исследования эффективности следующих БАВ.

Эпидермальный фактор роста представляет собой небольшой гормоноподобный полипептид, который секретируется в слезе и стимулирует синтез белков и митоз эпителиальных клеток роговицы. В одном исследовании местное применение эпидермального фактора роста у собак с ХЭД в дозе 100 г/мл привело к увеличению скорости заживления на 80 %, по сравнению с контрольной группой [3].

Вещество Р (SP) представляет собой полипептид, состоящий из 11 аминокислотных остатков, входящий в семейство тахикининовых нейропептидов; является ключевым нейромедиатором и нейромодулятором, реагирующим на большинство стрессоров, которые потенциально могут нарушить биологическую целостность ткани.

Было показано, что SP, как самостоятельно, так и в синергии с другими цитоактивными соединениями, оказывает широкий спектр трофических влияний, включая стимуляцию пролиферации и миграции клеток. В сочетании с инсулиноподобным фактором роста (IGF)-1 SP является эффективным средством для топического лечения собак с ХЭД, а также хронической эрозии роговицы у людей. [18]

При местном применении SP в дозе 250 мкг/мл у 9 (70 %) из 13 собак ХЭД полностью зажили со средним временем заживления $2,66 \pm 1$ недели. Глаза у шести (75 %) из восьми собак, получавших 250 мкг СП/мл и 1 мкг г / мл IGF-1 зажил со средним временем заживления $3,17 \pm 1,83$ недели. При этом после начала терапии у всех собак было отмечено снижение блефароспазма, дискомфорта и повышение активности. Побочные эффекты не задокументированы [18].

Это исследование показывает, что вещество-нейромедиатор Р играет определенную роль в патогенезе CCEDs у собак. Вещество Р в настоящее время не представлено на рынке [13, 18].

Хирургические методы лечения

Дебридмент (хирургическая обработка раны). Удаление диспластического эпителия уже давно используется как один из малоинвазивных методов лечения собак с ХЭД [14].

Суть метода состоит в том, что удаление диспластического эпителия стимулирует пролиферацию здорового эпителия и способствует его адгезии.

Процедуру проводят после инстилляции анестетика в конъюнктивальную полость. Сухим стерильным аппликатором с ватным наконечником (ватной палочкой) удаляют рыхлый эпителий радиальными движениями, начиная с центра эрозии. Нормальный эпителий роговицы прочно прикреплен к нижележащей строме и нелегко удаляется аппликатором, поэтому процедуру рекомендуют проводить до тех пор, пока не будет удален весь рыхлый эпителий. В большинстве случаев в результате данной процедуры удаляют гораздо большую площадь эпителия, чем первоначально окрашиваемая флуоресцеином зона. Эффективность данной процедуры, по разным источникам, в среднем составляет 50 %. В ряде случаев процедуру повторяют 2...3 раза с интервалом 7...10 дней. Повысить эффективность процедуры до 58 % можно, используя после обработки контактную линзу [10, 13, 16].

Примечание: мы не используем в своей практике данный метод, так как он имеет ряд недостатков:

- увеличение площади раневой поверхности;
- высокий риск инфицирования стромы роговицы;
- активация ММП на фоне травматического воздействия на роговицу;
- усиление болевого синдрома;
- ватный аппликатор не оказывает влияния на гиалинизированную строму, а соответственно не влияет на одно из ключевых патогенетических звеньев;
- низкая эффективность.

Туширование (прижигание). Суть метода заключается в том, чтобы вызвать дозированный ожог роговицы и тем самым запустить пролиферативные реакции (васкуляризацию и фиброплазию), а также разрушить десквамированный эпителий и стимулировать рост здорового.

Процедуру проводят после местной анестезии роговицы. В качестве прижигающих средств рекомендуют использовать 0,2%-й раствор настойки повидон йода на дистиллированной воде или 2%-й спиртовой раствор бриллиантовой зелени [13, 14].

После местной анестезии роговицу подсушиваем офтальмологическим тупфером или ватной палочкой. Эта процедура необходима, чтобы предотвратить растекание химического агента по влажной поверхности роговицы. Затем тупфером (ватной палочкой), смоченным в 2%-м растворе бриллиантовой зелени, дозированно наносим на края язвенного дефекта препарат, не допуская его растекания.

Обычно достаточно одной процедуры, чтобы уже через 5...7 дней развилась активная васкуляризация и пролиферация в зоне язвы. Однако в ряде случаев процедуру необходимо повторить дважды, особенно если язва имеет «ползучий» характер.

ВАЖНО! Необходимо помнить о том, что любое (как механическое, так и химическое) воздействие на роговицу потенциально может стимулировать активность ММП и спровоцировать разрушение стромы.

Мы рекомендуем использовать метод туширования только при ХЭД, расположенных паралимбально, так как после воздействия быстро развивается

сосудистая реакция, пролиферация фибробластов и др. компонентов соединительной ткани благодаря близости перилимбального сосудистого сплетения. Таким образом мы минимизируем риск развития лизиса стромы роговицы.

ВАЖНО! Вышеописанные методы удаления десквамированного эпителия и туширования язвы не обладают высокой эффективностью и всегда имеют потенциальный риск углубления язвы в строму. В связи с этим мы их используем только в том случае, когда собака не операбельна или ее владельцы категорически отказываются от вмешательств под общей анестезией.

Обработка язвы алмазным буром с установкой бандажной линзы. Суть метода заключается в том, что при воздействии алмазного бура не только удаляется дегенеративный эпителий, но и частично разрушается поверхностный гиалинизированный слой стромы роговицы, что способствует формированию здорового эпителия, базальной мембраны и полноценных адгезионных комплексов.

Непосредственно перед процедурой конъюнктивную полость орошают раствором повидон-йода 1:50. Затем инстиллируют местный анестетик. Спокойных собак можно фиксировать без применения общей анестезии, удерживая голову руками, однако в 30 % случаев требуется системная анестезия.

Алмазным буром удаляют рыхлый эпителий совершая круговые движения по краям и дну язвы. После процедуры рекомендована установка мягкой контактной линзы диаметром 18 мм / кривизной 9,6...9,8 мм (для животных) (рис. 9). После данной процедуры полная эпителизация роговицы происходит на 7...9-й день у 70 % собак, еще у 18 % собак выздоровление отмечено к 23-му дню. У 12 % собак требуется либо повторная обработка, либо проведение суперфициальной кератэктомии и повторной обработки. Максимальное время заживления составило 52 дня [3, 22].

Преимущество метода — простота выполнения и достаточно высокая эффективность.

К недостаткам можно отнести необходимость использования дорогостоящих контактных линз, системную анестезию лабильных пациентов и большое время заживления у части собак.

ВАЖНО! Одним из ключевых недостатков, который снижает эффективность процедуры, является смещение или потеря контактной линзы.

Временная блефарорафия (тарзорафия). Данную процедуру можно осуществить двумя способами:

1. укрыть роговицу третьим веком;
2. наложить швы на верхнее и нижнее веко, обеспечив их полное смыкание.

Суть метода заключается в том, что под сомкнутыми веками глазная поверхность не подвергается неблагоприятному воздействию внешней среды, получает полноценное увлажнение и питание. Можно также предположить, что на регенерацию благоприятно влияет контакт поврежденной поверхности роговицы с эпителиальными клетками конъюнктивы, которые продуцируют компоненты межклеточного матрикса, ростовые факторы и т. д.

При ХЭД тарзорафия показана в сочетании с другими методами лечения, такими как: удаление десквамированного эпителия; туширование язвы; обработка язвы алмазным буром; сетчатая кератотомия или пунктатная кератотомия; суперфициальная кератэктомия; термокоагуляция.

После блефарорафии мы снимаем швы и открываем глаз через 14 дней. К этому времени язвенная поверхность покрывается полноценно адгезированным эпителием.

ВАЖНО! По нашим наблюдениям, блефарорафия (с использованием третьего века) в сочетании с вышеописанными методами не только увеличивает эффективность процедуры, но и позволяет избежать таких осложнений, как лизис стромы с углублением язвы, а также избыточное рубцевание.

Недостатки метода — общая анестезия; невозможность наблюдать за динамикой язвы во время процесса заживления; ношение защитного воротника.

Тем не менее за 20 лет своей офтальмологической практики автор наблюдала лишь один случай отрицательной динамики при использовании блефарорафии — у стаффордширского терьера с индолентной язвой роговицы.

Сетчатая и пунктатная кератотомии. Для обозначения этих процедур используют такие названия, как пунктатная кератотомия, передняя стромальная пункция, множественная пунктатная кератотомия, мультифокальная поверхностная пунктатная кератотомия [10].

Суть метода заключается в нанесении дозированных линейных или точечных повреждений поверхностного гиалинизированного слоя стромы, которые запускают процессы пролиферации стромальных фибробластов, синтеза адгезионных белков межкле-



Рис. 9. Алмазный бур
Diamond bur



**ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРИИ**

- Микроскопы;	- Инструменты;
- Щелевые лампы;	- Тест полоски;
- Офтальмоскопы;	- Диагностические наборы;
- Налобные осветители;	- Боры, насадки;

zakaz@monvet.ru +7(926) 973-96-06
MONVET.RU

точного матрикса (коллаген IV, ламинин и фибронектин), а также создают каналы для закрепления адгезионных комплексов базальной мембраны. Из двух процедур сетчатая кератотомия имеет самый высокий показатель заживления (100 %) и самое низкое среднее время заживления после лечения — от 9,3 до 13,4 дней [10, 16].

Мы выполняем данную процедуру под общей анестезии. Для дополнительного обезболивания роговицы инстиллируем анестетик в конъюнктивальную полость.

На первом этапе удаляем весь рыхлый эпителий шпателем для роговичного эпителия. Затем иглой №25 наносим дозированные поверхностные насечки (царапины) по всей дезэпителизированной площади роговицы. Располагаем насечки с шагом примерно в 1 мм, сначала в горизонтальном направлении, затем в вертикальном, формируя сеточку.

Насечки необходимо делать на минимальную глубину стромы, помня о том, что толщина бесклеточной гиалинизированной зоны составляет 4,4 мкм, а это меньше 1/100 толщины роговицы! Кроме того, интенсивность послеоперационных рубцов в значительной степени зависит от глубины нанесенных насечек.

На заключительном этапе проводим блефарорафию третьим веком.

Примечание: зарубежные коллеги предпочитают после данной процедуры использовать мягкую контактную линзу [10, 13, 16].

Для профилактики бактериальных осложнений в послеоперационном периоде назначаем обработку швов и конъюнктивальной полости 0,05%-м раствором хлоргексидина и инстилляцию антибактериальных глазных капель ципровет или ирис 4...6 раз в сутки.

ВАЖНО! Ношение защитного воротника необходимо в течение всего послеоперационного периода, а также в течение 1...2-х дней после снятия швов.

Недостатки метода: общая анестезия, ношение защитного воротника.

Поверхностная стромальная кератэктомия (суперфициальная кератэктомия). Суть метода заключается в том, что хирургическим образом удаляют поверхностные патологически измененные слои стромы роговицы, включая и гиалинизированную пластинку. Это стимулирует пролиферацию стромальных фибробластов, продукцию коллагеновых волокон, формирование базальной мембраны, полноценных адгезионных комплексов и роговичного эпителия [10, 18].

ВАЖНО! Удаление поверхностных слоев стромы при кератэктомии приводит к снижению толщины роговицы, поэтому данная операция показана лишь в том случае, когда в области дна язвы отмечены отек, клеточная инфильтрация или начало кератомалиции.

Хирургическое вмешательство проводим под общей анестезией. На *первом этапе* шпателем для роговичного эпителия удаляем весь десквамированный и рыхлый эпителий. На *втором этапе*

алмазным ножом формируем дозированный разрез роговицы полукруглой формы. Разрез наносим по краю эпителиального дефекта с аксиальной зоны роговицы. На *третьем этапе* проводим тоннельное расслаивание стромы и удаление ее поверхностного участка. Оцениваем состояние стромы на дне операционной раны. Строма должна быть плотной и прозрачной. При наличии отека и/или инфильтратов повторяем кератэктомию. На *четвертом этапе* проводим блефарорафию, используя третье веко. Также возможно закончить операцию установкой мягкой контактной линзы.

ВАЖНО! Необходимо максимально щадяще относиться к тканям роговицы и удалять только поверхностные, патологически измененные слои стромы.

Преимущества метода: высокая эффективность (подтверждена собственными наблюдениями, а также литературными данными, в которых указана 100%-я успешность лечения), высокая скорость регенерации (время заживления после лечения 9,3 дня) [10, 13, 18]. Однако мы предпочитаем снимать швы и открывать глаз не ранее 14-го дня после хирургического вмешательства.

Недостатки метода: общая анестезия; использование операционного микроскопа и микрохирургического инструментария (рис. 10); ношение защитного воротника в послеоперационном периоде.

Термокаутеризация. Суть процедуры заключается в точечном тепловом воздействии на поверхностные слои стромы, которое приводит к ограниченной дозированной коагуляции и сжатию коллагеновых



Рис. 10. Минимальный набор микрохирургических инструментов для проведения сетчатой кератотомии и суперфициальной кератэктомии
Minimal set of microsurgical instruments for reticular keratotomy and superficial keratectomy



a



b

Рис. 11. Осложнение ХЭД буллезной кератопатией у собаки породы боксер 8 лет
Eight-years-old German boxer with bullous keratopathy as a complication of CCE

фибрилл. Механизм стимуляции регенерации при данной процедуре до конца не ясен. Одним из ключевых аспектов является разрушение гиалинизированной зоны стромы. Также предполагают, что гибель кератоцитов в зонах теплового воздействия стимулирует миграцию фибробластов с последующим формированием молодых стромальных волокон и улучшает адгезию эпителия [12].

Процедуру проводят под общей анестезией. Перед kautеризацией шпателем для роговичного эпителия удаляют весь десквамированный и рыхлый эпителий. Используют портативный термокаутеризатор. После нагрева рабочей части каутеризатора кончиком прибора касаются роговицы таким образом, чтобы вызвать минимальное точечное сокращение коллагеновых фибрилл. Коагуляты наносят на расстоянии 0,5...1 мм друг от друга по всей площади диэпителизированной роговицы. После завершения процедуры на роговицу устанавливают мягкую контактную линзу. Полную регенерацию роговицы отмечают через 2...3 недели [14].

Мы в своей практике предпочитаем после данной процедуры проводить блефарорафию третьим веком. Швы снимаем на 12...14-й день, отмечая полную регенерацию роговицы.

ВАЖНО! Во избежание глубоких повреждений роговицы термокаутеризацию необходимо проводить под контролем увеличительных приборов (операционный микроскоп или налобная бинокулярная лупа с осветителем с увеличением от 2,5 до 4X).

Преимущества метода: высокая эффективность и отсутствие рубцовых помутнений роговицы [2].

Недостатки метода: общая анестезия; использование термокаутера, операционного микроскопа или бинокулярной лупы; смещение или потеря контактной линзы (при ее использовании).

Применение изобутилцианоакрилатного тканевого клея. Суть метода заключается в химическом

воздействии на ткани роговицы. Под действием тканевого клея происходит изменение передних слоев стромы, что стимулирует неоваскуляризацию, и тем самым улучшает заживление роговицы [13].

В одном исследовании 17 собак (20 глаз) показано, что незаживающие эрозии с различными первопричинами разрешились в диапазоне от 2 до 8 недель после применения цианоакрилата у 100 % собак [10].

Лечение в послеоперационном периоде и после инструментальных манипуляций

Хирургическое вмешательство на роговице увеличивает риск инфицирования патогенными микроорганизмами, поэтому для профилактики септических осложнений необходимо назначать антибактериальные препараты широкого спектра действия — ципровет, флоксал, вигамокс, ирис, тобрекс.

Пример схемы после лечения после вышеописанных способов хирургического вмешательства в комбинации с блефарорафией:

- хлоргексидин 0,05%-й р-р / мирамистин 0,01%-й раствор — обработка швов и промывание конъюнктивальной полости;
- ципровет — инстилляций в конъюнктивальную полость;
- ирис — инстилляций в конъюнктивальную полость.

Кратность применения препаратов зависит от степени инфицирования язвы и времени года (в теплое время года чаще) и составляет от 4 до 6 раз в день.

Прогноз и исход заболевания

При своевременном и грамотном лечении собаки с хроническими эпителиальными дефектами роговицы благополучно выздоравливают. Прозрачность роговицы, а соответственно и зрительные функции, восстанавливаются в различной степени — от полной

прозрачности до выраженного помутнения роговицы. Прозрачность роговицы зависит от степени фиброза ее стромы. Выраженный фиброз роговицы обычно возникает у неоперабельных собак с «ползучей язвой роговицы», которая сопровождается отеком, клеточной инфильтрацией и обильной неоваскуляризацией стромы. В редких случаях можно отметить повышенный фиброз стромы, обусловленный индивидуальными особенностями животного.

В редких случаях могут развиваться стромальная язва, кератомалиция или буллезная кератопатия (рис. 11), для лечения которых рекомендованы такие методы хирургии, как транспозиция конъюнктивного лоскута, корнеосклеральная транспозиция, кератопластика с использованием искусственных биоматериалов, трансплантация донорской роговицы и др.

При хронических эпителиальных дефектах высока вероятность рецидива заболевания, который отмечают примерно у 50 % собак. При этом рецидив может возникать как на первично пораженном глазу, так и на контралатеральном [14].

Конфликт интересов

О конфликте интересов не сообщается.

Библиография

- Анисимов, С.И. «Оквис» — отечественный протектор тканей глаза с противовоспалительным эффектом / С.И. Анисимов, Е.В. Ларионов, С.Ю. Анисимова, Н.С. Анисимова // Российская офтальмология онлайн. — 2014. — № 13. — 2014-03-13T10:17:23Z. identifier: oai:eyepress.ru:article13017 datestamp: 2014-03-13T10:17:23Z setSpec: tbarticle.
- Доморад, А.А. Чувствительность к антисептикам анаэробных и аэробных микроорганизмов / А.А. Доморад, М.В. Краснова, Г.Е. Афиногенов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2001. — № 3. — С. 13.
- Дубов, В.А. Сравнительное изучение солкосерила, мундизала и перидонтона в лечении заболеваний слизистой оболочки рта / В.А. Дубов // Русский медицинский журнал. — 2000. — № 15. — С. 658.
- Инструкция по применению средства для глаз животных «Рекаверигель».
- Петраевский, А.В. Эффективность эпителизирующей терапии после хирургического лечения птеригиума / А.В. Петраевский, К.С. Тришкин, И.А. Гндоян // Вестник офтальмологии. — 2017. — № 133(2). — С. 64-69.
- Тахчиди, Е.Х. Применение сульфатитрованных глюкозаминогликанов в офтальмологии / Е.Х. Тахчиди, К.С. Горбунова // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2012. — № 12(148). — С. 201-204.
- Ткаченко, Н.В. Опыт применения «Хилопарина» в клинической практике / Н.В. Ткаченко, С.Ю. Астахов // Офтальмологические ведомости. — 2014. — Т. 7. — № 4. — С. 53-62.
- Addis, R. Fibroblast Proliferation and Migration in Wound Healing by Phytochemicals: Evidence for a Novel Synergic Outcome / R. Addis, S. Cruciani, S. Santaniello, E. Bellu, G. Sarais, C. Ventura, M. Maioli, G. Pintore // International Journal of Medical Sciences. — 2020. — No. 17(8). — pp. 1030-1042.
- Bentley, E. Morphology and immunohistochemistry of spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCED) in dogs / E. Bentley, G.A. Abrams, D. Covitz, C.S. Cook, C.A. Fischer, D. Hacker, C.M. Stuhr, T.W. Reid, C.J. Murphy // Investigative ophthalmology & visual science. — 2001. — No. 42(10). — pp. 2262-2269.
- Bentley, E. Spontaneous Chronic Corneal Epithelial Defects in Dogs: A Review / E. Bentley // Journal of the American Animal Hospital Association. — 2005. — No. 41(3). — pp. 158-165.
- Bentley, E. The effect of chronic corneal epithelial debridement on epithelial and stromal morphology in dogs / E. Bentley, S. Campbell, H.M. Woo, C.J. Murphy // Investigative ophthalmology & visual science. — 2002. — No. 43(7). — pp. 2136-2142.
- Bentley, E. Thermal cautery of the cornea for treatment of spontaneous chronic corneal epithelial defects in dogs and horses / E. Bentley, C.J. Murphy // Journal of the American Veterinary Medical Association. — 2004. — No. 224(2). — pp. 250-253.
- Gosling, A.A. Management of spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCEDs) in dogs with diamond burr debridement and placement of a bandage contact lens / A.A. Gosling, F.L. Labelle, C.B. Breaux // Veterinary Ophthalmology. — 2012. — No. 16(2). — pp. 83-88.
- Hvenegaard, A.P. Retrospective study on clinical management of indolent ulcers in Boxer dogs / A.P. Hvenegaard, J.E. Vieira, D.C. Leandro, A.C. Góes, A.M.V. Safatle, P.S.M. Barros // Pesquisa Veterinária Brasileira. — 2011. — No. 31(10). — pp. 910-915.
- Kim, H. Effect of Solcoseryl in Corneal Alkali Burn Rat Model / H. Kim, H. Kim, J. Seo, D. C. Lee, K.J. Cho // Medical Lasers. — 2021. — No. 10(1). — pp. 22-30.
- Kirschner, S.E. Persistent Corneal Ulcers: What to do when ulcers won't heal / S.E. Kirschner // Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. — 1990. — No. 20(3). — pp. 627-642.
- Marfurt, C.F. Morphology and neurochemistry of canine corneal innervation / C.F. Marfurt, C.J. Murphy, J.L. Florczak // Investigative ophthalmology & visual science. — 2001. — No. 42(10). — pp. 2242-2251.
- Murphy, C.J. Spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCED) in dogs: clinical features, innervation, and effect of topical SP, with or without IGF-1 / C.J. Murphy, C.F. Marfurt, A. McDermott, E. Bentley, G. A. Abrams, T.W. Reid, S. Campbell // Investigative Ophthalmology & Visual Science. — 2001. — No. 42(10). — pp. 2252-2261.
- Nevile, J.C. Diamond burr debridement of 34 canine corneas with presumed corneal calcareous degeneration / J.C. Nevile, S.D. Hurn, F.G. Turner, J. Morton // Veterinary Ophthalmology. — 2015. — No. 19(4). — pp. 305-312.
- O'Neill, D. G. Corneal ulcerative disease in dogs under primary veterinary care in England: epidemiology and clinical management / D.G. O'Neill, M.M. Lee, D.C. Brodbelt, D. Church, D. Sanchez // Canine genetics and epidemiology. — 2017. — No. 4(1). — pp. 171-176.
- Schreier, T. Fibroblast migration and proliferation during in vitro wound healing: A quantitative comparison between various growth-factors and low molecular weight blood dialyzate used in the clinic to normalize impaired wound healing / T. Schreier, E. Degen, W. Baschong // Research in Experimental Medicine. — 1993. — No. 193(4). — pp. 195-205.
- Stanley, R.G. Results of grid keratotomies, superficial keratectomy and debridement for the management of persistent corneal erosions in 92 dogs / R.G. Stanley, C. Hardman, D.W. Johnson // Veterinary ophthalmology. — 1998. — No. 1(4). — pp. 233-238.

References

- Anisimov S.I., Larionov E.V., Anisimova S.Yu., Anisimova N.S., «Okvis» — otechestvennyy`j protektor tkanej glaza s protivovospalitel'ny`m e`ffektom [«Okvis» — domestic eye tissue protector with anti-inflammatory effect], *Russian Ophthalmology Online*, 2014, No. 13. 2014-03-13T10:17:23Z. identifier: oai:eyepress.ru:article13017 datestamp: 2014-03-13T10:17:23Z setSpec: tbarticle
- Domorad A.A., Krasnova M.V., Afinogenov G.E., Chuvstvitel'nost' k antiseptikam anaerobny`x i aerobny`x mikroorganizmov [Sensitivity to antiseptics of anaerobic and aerobic microorganisms], *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*, 2001, No. 3, pp. 13.
- Dubov V.A., Sravnitel'noe izuchenie solkoserila, mundizala i peridontona v lechenii zabolevanij slizistoj obolochki rta [Comparative

- study of solcoseryl, mundisal and peridontone in the treatment of diseases of the oral mucosa], *Russian Medical Journal*, 2000, No. 15, p. 658.
4. Instrukciya po primeneniyu sredstva dlya glaz zhivotny'x «Rekaverigel'» [Instruction manual. On the use of animal eye products «Recaverigel»].
 5. Petraevsky A.V., Trishkin K.S., Gndoyan I.A., E'ffektivnost' e'piteliziruyushhej terapii posle xirurgicheskogo lecheniya pterigiuma [The effectiveness of epithelizing therapy after surgical treatment of pterygium], *Bulletin of Ophthalmology*, 2017, No. 33(2), pp. 64-69.
 6. Takhchidi E.H., Gorbunova K.S., Primenenie sul'fatirovanny'x glyukozaminoglikanov v oftal'mologii [The use of sulfated glucosaminoglycans in ophthalmology], *Bulletin of Orenburg State University*, 2012, No. 12(148), pp. 201-204.
 7. Tkachenko N.V., Astakhov S.Yu., Opy't primeneniya «Xiloparina» v klinicheskoy praktike [The experience of using «Khiloparin» in clinical practice], *Ophthalmological Bulletin*, 2014, Vol. 7, No. 4, pp. 53-62.
 8. Addis R., Cruciani S., Santaniello S., Bellu E., Sarais G., Ventura C., Maioli M., Pintore G. Fibroblast Proliferation and Migration in Wound Healing by Phytochemicals: Evidence for a Novel Synergic Outcome, *International Journal of Medical Sciences*, 2020, No. 17(8), pp. 1030-1042.
 9. Bentley E., Abrams G.A., Covitz D., Cook C.S., Fischer C.A., Hacker D., Stuhr C.M., Reid T.W., Murphy C.J., Morphology and immunohistochemistry of spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCED) in dogs, *Investigative ophthalmology & visual science*, 2001, No. 42(10), pp. 2262-2269.
 10. Bentley E., Spontaneous Chronic Corneal Epithelial Defects in Dogs: A Review, *Journal of the American Animal Hospital Association*, 2005, No. 41(3), pp. 158-165.
 11. Bentley E., Campbell S., Woo H.M., Murphy C.J., The effect of chronic corneal epithelial debridement on epithelial and stromal morphology in dogs, *Investigative ophthalmology & visual science*, 2002, No. 43(7), pp. 2136-2142.
 12. Bentley E., Murphy C.J., Thermal cautery of the cornea for treatment of spontaneous chronic corneal epithelial defects in dogs and horses, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2004, No. 224(2), pp. 250-253.
 13. Gosling A.A., Labelle A.L., Breaux C.B., Management of spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCEDs) in dogs with diamond burr debridement and placement of a bandage contact lens, *Veterinary Ophthalmology*, 2012, No. 16(2), pp. 83-88.
 14. Hvenegaard A. P., Vieira J.E., Leandro D.C., Góes A.C., Safatle A.M.V., Barros P.S.M., Retrospective study on clinical management of indolent ulcers in Boxer dogs, *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 2011, No. 31(10), pp. 910-915.
 15. Kim H., Kim H., Seo J., Lee D.C., Cho K.J., Effect of Solcoseryl in Corneal Alkali Burn Rat Model, *Medical Lasers*, 2021, No. 10(1), pp. 22-30.
 16. Kirschner S.E., Persistent Corneal Ulcers: What to do when ulcers won't heal, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 1990, No. 20(3), pp. 627-642.
 17. Marfurt C.F., Murphy C.J., Florczak J.L., Morphology and neurochemistry of canine corneal innervation, *Investigative ophthalmology & visual science*, 2001, No. 42(10), pp. 2242-2251.
 18. Murphy C.J., Marfurt C.F., McDermott A., Bentley E., Abrams G.A., Reid T.W., Campbell S., Spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCED) in dogs: clinical features, innervation, and effect of topical SP, with or without IGF-1, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2001, No. 42(10), pp. 2252-2261.
 19. Neville J.C., Hurn S.D., Turner A.G., Morton J., Diamond burr debridement of 34 canine corneas with presumed corneal calcareous degeneration, *Veterinary Ophthalmology*, 2015, No. 19(4), pp. 305-312.
 20. O'Neill D.G., Lee M.M., Brodbelt D.C., D. Church, D. Sanchez, Corneal ulcerative disease in dogs under primary veterinary care in England: epidemiology and clinical management, *Canine genetics and epidemiology*, 2017, No. 4(1), pp. 171-176.
 21. Schreier T., Degen E., Baschong W., Fibroblast migration and proliferation during in vitro wound healing: A quantitative comparison between various growth-factors and low molecular weight blood dialyate used in the clinic to normalize impaired wound healing, *Research in Experimental Medicine*, 1993, No. 193(4), pp. 195-205.
 22. Stanley R.G., Hardman C., Johnson B.W., Results of grid keratotomy, superficial keratectomy and debridement for the management of persistent corneal erosions in 92 dogs, *Veterinary ophthalmology*, 1998, No. 1(4), pp. 233-238.

С 1 марта в силу вступили изменения, которые коснулись правил по заразным болезням животных, содержанию пчел, ветеринарно-санитарной экспертизе молока, молочных продуктов, рыбы и яиц

С 1 марта 2022 года вступили в силу новые ветеринарные правила осуществления профилактических, диагностических, ограничительных и иных мероприятий, установления и отмены карантина и иных ограничений, направленных на предотвращение распространения и ликвидацию очагов заразных болезней животных, таких как листериоз, сибирская язва, паратиф-3, заразный узелковый дерматит крупного рогатого скота, оспа овец и коз, скрепи овец и коз, алеутская болезнь норки, вирусная геморрагическая болезнь кроликов, ботриоцефалез карповых рыб, миксобактериоз лососевых и осетровых рыб, весенняя виремия карпов.

Утверждены новые ветеринарные правила по профилактике и борьбе с такими заразными болезнями лошадей, как грипп лошадей, инфекционная анемия, случная болезнь, ринопневмония, африканская чума лошадей, вирусный артериит. Указанные правила устанавливают обязательные требования к организации и проведению мероприятий по ликвидации заразных болезней животных, предотвращению их возникновения и распространения на территории России. Уточняем, ранее действующие ветеринарные правила по указанным заразным болезням животных признаны утратившими силу.

Кроме того, вступили в силу ветеринарные правила содержания медоносных пчел, назначения и проведения ветеринарно-санитарной экспертизы яиц и яйцепродукции, рыбы, водных беспозвоночных и рыбной продукции, молока и молочных продуктов.

Также утвержден перечень лекарственных препаратов, предназначенных для лечения инфекционных и паразитарных болезней животных, в отношении которых вводится ограничение на применение в лечебных целях, и случаев, в которых не устанавливается запрет на применение лекарственных средств.

Информируем, что подробнее ознакомиться с указанными нормативными правовыми актами можно на странице столичного Комитета ветеринарии в разделе «Документы» – «Ветеринарные правила».

<https://www.mos.ru/news/item/103193073/>