<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-51-57>

Применение ультрафиолетового корнеального кросслинкинга при язвах роговицы и других кератопатиях у животных

Е.Н. Иомдина — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики¹

Л.Ф. Сотникова — д-р вет. наук, профессор, заведующая кафедрой биологии и патологии мелких домашних животных²

А.В. Гончарова — канд. вет. наук, доцент кафедры биологии и патологии мелких домашних животных²

Е.И. Кабанова — аспирант кафедры биологии и патологии мелких домашних животных²

А.В. Чечнева — аспирант кафедры биологии и патологии мелких домашних животных²

Н.Ю. Сапего — аспирант кафедры биологии и патологии мелких домашних животных²

Е.В. Яни — канд. мед. наук, руководитель отдела вирусных и аллергических заболеваний глаз¹

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

² ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина», 109472, Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23

Цель работы — изучение влияния кросслинкинга роговичного коллагена, осуществляемого с помощью ультрафиолета А-диапазона (УФА) в сочетании с рибофлавином, на структуры переднего отдела глаза при язвах роговицы и других кератопатиях у животных. **Материал и методы.** Обследовано 26 животных (39 глаз), в том числе 10 кошек, 10 собак, 6 лошадей, с язвами и стафиломами роговицы, а также с сухим и аутоиммунным кератоконъюнктивитом. Обследование включало биомикроскопию переднего отдела, осмотр глазного дна (при условии прозрачности роговицы), контроль слезопродукции (тест Ширмера), окраску поверхности глаза витальными красителями. Для кросслинкинга использовали УФА-излучение светодиодов с оптоволоконным выводом (длина волны — 370 нм, мощность излучения — 3 мВт/см²) в сочетании с инстилляциями 0,1 % раствора рибофлавина по разработанному алгоритму, предусматривающему различное количество процедур и их различную продолжительность в зависимости от диагноза и лечебного эффекта. **Результаты.** Купирование воспаления переднего отдела глаза, восстановление формы и прозрачности роговицы, нормализация слезопродукции происходили значительно быстрее, чем при использовании традиционного лечения: при стафиломе роговицы на 2–3 мес раньше, при кератоконъюнктивите — более чем на 4–5 мес раньше; при язвенных процессах отсутствовали рецидивы, а восстановление функции многослойного плоского эпителия отмечалось в период до 2–3 нед. **Заключение.** Включение модифицированного УФА-кросслинкинга в схему лечения язв и стафилом роговицы, а также сухого и аутоиммунного кератоконъюнктивита у животных позволило достичь высокого терапевтического эффекта восстановления структур переднего отдела глаза. Полученные результаты в перспективе могут стать основой для использования разработанной технологии в лечении данных заболеваний глаз у людей.

Ключевые слова: роговица, кросслинкинг, ползучая язва роговицы, кератоконъюнктивит, стафилома

Для цитирования: Иомдина Е.Н., Сотникова Л.Ф., Гончарова А.В., Кабанова Е.И., Чечнева А.В., Сапего Н.Ю., Яни Е.В. Применение ультрафиолетового корнеального кросслинкинга при язвах роговицы и других кератопатиях у животных. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 51-7.
doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-51-57

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Using ultraviolet corneal crosslinking for the treatment of corneal ulcers and other corneal pathologies in animals

E.N. Iomdina — Dr. Biol. Sci., Professor, principal researcher¹

L.F. Sotnikova — Dr. Vet. Sci., Professor, head of chair²

A.V. Goncharova — Cand. Vet. Sci., assistant professor²

E.I. Kabanova — PhD student²

A.V. Chechneva — PhD student²

N.Yu. Sapego — PhD student²

E.V. Jani — Cand. Med. Sci., head, department of viral and allergic eye diseases¹

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaja-Chernogryazskaja St., Moscow, 105062, Russia

² K.I. Skryabin Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology, 23, Skryabin St., Moscow, 109472, Russia
iomdina@mail.ru

Purpose. To study the effects of corneal collagen cross-linking (CCL) using ultraviolet-A (UVA) irradiation with riboflavin on the eye's anterior segment structures in corneal ulcers and other keratopathies in animals. **Material and methods.** The study involved 26 animals (39 eyes) — 10 cats, 10 dogs, and 6 horses with ulcers, corneal staphyloma, dry and autoimmune keratoconjunctivitis. Examination included slit-lamp biomicroscopy, ophthalmoscopy (in cases of transparent cornea), tear production test, and staining the eye surface with vital dyes. CCL was performed using UVA radiation of LEDs with a fiber optic output (wavelength 370 nm, radiation power 3 mW/cm²) combined with 0.1 % riboflavin instillation according to the protocol we developed, which specifies various numbers and durations depending on the diagnosis and therapeutic effect desired. **Results.** Restoration of the shape and transparency of the cornea, relief of anterior eye inflammation, and normalization of tear production occurred much sooner than using traditional treatment. The restoration of vision occurred 2 to 3 months earlier in eyes with corneal staphyloma; more than 4 to 5 months earlier in eyes with keratoconjunctivitis; no relapses were noted in eyes with ulcerative processes, and the restoration of the function of stratified squamous epithelium was achieved within 2 or 3 weeks. **Conclusions.** The inclusion of modified UFA-based CCL in the treatment scheme of corneal ulcers and staphylomas as well as dry and autoimmune keratoconjunctivitis enables a high therapeutic effect of anterior eye structure restoration. In future, the results obtained could serve as basis for using the developed technology in the treatment of similar eye pathologies in humans.

Keywords: cornea, crosslinking, serpinginous corneal ulcer, keratoconjunctivitis, staphyloma

For citation: Iomdina E.N., Sotnikova L.F., Goncharova A.V., Kabanova E.I., Chechneva A.V., Sapego N.Yu., Jani E.V. Using ultraviolet corneal crosslinking for the treatment of corneal ulcers and other corneal pathologies in animals. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 51-7 (In Russian).
doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-51-57

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Кератопатии, приводящие к изменениям структуры роговицы, нарушениям ее трофики и к снижению зрительных функций, являются распространенной проблемой в офтальмологии, в том числе и в ветеринарной [1]. Это связано с особенностями течения воспаления переднего отдела глазного яблока, специфическим тропизмом возбудителей респираторных заболеваний к тканям конъюнктивы и роговицы животных и снижением слезопродукции, вследствие чего развиваются воспалительные и дегенеративные процессы с нарушением физиологических барьеров глазного яблока, характеризующиеся значительным полиморфизмом и тяжелым течением [2]. Длительность и низкая эффективность традиционного лечения, повышенный риск развития осложнений (язвенный кератит, перфорация роговицы, симблефарон, пигментозный кератит и субатрофия глазного яблока) вызывают необходимость в поиске новых методов терапии кератопатий у животных.

Одним из таких перспективных подходов является коллагеновый кросслинкинг, который применяется для биомеханической стабилизации роговицы при кератоконусе и других кератэктазиях у людей. Кросслинкинг — полимеризация фибрилл стромы, увеличение количества интра- и интерфибриллярных ковалентных связей в коллагеновых структурах — происходит под влиянием фотодинамических реакций взаимодействия ультрафиолета А-диапазона (УФА) и раствора рибофлавина и, как следствие, кратковременного активного высвобождения свободных радикалов кислорода, стимулирующих поперечное сшивание коллагеновых структур. В результате лечебного фотохимического и фотофизического воздействия и образования поперечных сшивок строма уплотняется и становится прочнее, повышается ее протеолитическая устойчивость и улучшается прозрачность [3–5]. Данная неинвазивная технология характеризуется безопасностью для глубжележащих — внутренних структур глазного яблока: хрусталика, сетчатки др., поскольку практически вся доза УФА поглощается рибофлавином в строме роговицы [6]. Кроме того, установлено, что УФА-кросслинкинг обладает бактерицидным и бактериостатическим действием в отношении широкого спектра патогенных микроорганизмов, что дает основание для его применения при лечении кератитов бактериальной этиологии [7]. Действительно, показано, что кроме биомеханического эффекта (упрочнения роговицы) при УФА-кроссликинге наблюдается высокий индуцированный уровень оксидативного стресса — интенсивное образование активных форм кислорода, при котором в течение короткого периода необратимо разрушается ДНК и клеточные мембраны патогенных микроорганизмов, присутствующих в роговице, и останавливается их репликация [8]. В 2014 г. O. Richotz и F. Hafezi [9] в исследовании *in vitro* показали, что данная процедура уничтожает до 95 % патогенов роговицы. В связи с этим в по-

следнее время появились публикации, описывающие успешное применение УФА-кросслинкинга для лечения язвенных поражений роговицы, в том числе устойчивых к антибактериальной терапии, у людей, а также в единичных работах — у животных (кошек и собак) [11–13]. Однако влияние данной технологии на течение других патологий переднего отдела глаза, таких как кератоконъюнктивиты различной этиологии, стафиломы роговицы, до сих пор не изучалось.

В связи с этим представляется целесообразным разработать алгоритм и оценить эффективность УФА-кросслинкинга для лечения различных кератопатий у животных как основы для дальнейшего применения данной технологии у людей с аналогичной патологией.

ЦЕЛЬЮ работы явилось изучение влияния кросслинкинга роговичного коллагена, осуществляемого с помощью УФА в сочетании с инстилляциями 0,1 % раствора рибофлавина, на структуры переднего отдела глаза при различных кератопатиях у животных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили 26 животных (39 глаз) с различными кератопатиями: с ползучей и вторичной язвами роговицы (4 кошки, 6 лошадей) и стафиломой роговицы (6 кошек), развившимися в результате осложненного течения кератоконъюнктивита, а также с аутоиммунным и сухим кератоконъюнктивитом (10 собак). Комплекс диагностических методов включал сбор анамнестических сведений, общее клиническое исследование животного (по общепринятой методике), исследование области патологического процесса.

Офтальмологическое обследование, проводившееся до лечения, каждые 5–7 дней на фоне лечения и после его окончания, включало осмотр органа зрения при боковом (фокальном) освещении, щелевую биомикроскопию, офтальмоскопию глазного дна (при условии прозрачности роговицы). При осмотре глазного яблока использовали налобную лупу Heine, щелевую лампу Heine, определяли симметрию глазных яблок, форму роговой оболочки, прозрачность, влажность, зеркальность, блеск, наличие васкуляризации, пигментации, симблефарона, эрозий, язв, перфорации роговицы. При внешнем осмотре органа зрения животного обращали внимание на положение и состояние век, оценивали частоту мигательных движений. Визуально оценивали количество и характер конъюнктивального отделяемого, обращали внимание на отсутствие слезных менисков и приклеивание отекающей гиперемизированной конъюнктивы века к конъюктиве склеры. С помощью витальных красителей определяли поверхностные дефекты роговицы. Для этого использовали 1 % раствор флюоресцеина натрия. Мелкие эпителиальные дефекты и нежизнеспособные клетки выявляли 1 % раство-

ром бенгальского розового и 3 % лиссаминового зеленого.

Кроме того, определяли суммарную слезопродукцию с помощью теста Ширмера (табл. 1). Как показывают данные, приведенные в таблице 1, у обследованных животных отмечалось снижение слезопродукции по сравнению с нормой (15–25 мм).

Для выявления специфического возбудителя ви-

Таблица 1. Состояние слезопродукции у животных с различными формами кератопатий (тест Ширмера) до лечения, $M \pm SD$
Table 1. Condition of tear production in animals with various forms of keratopathy before treatment (Schirmer test, total tear production), $M \pm SD$

Показатель Parameter	Ползучая язва роговицы Creeping corneal ulcer	Стафилома роговицы Corneal staphyloma	Кератоконъюнктивиты Keratoconjunctivitis
Длина увлажненного участка полоски Ширмера, мм Length of wet area, test-line, mm	13 ± 1	7 ± 1	9 ± 1

русных и специфических бактериальных инфекций у кошек использовали смывы из конъюнктивальной, носовой и ротовой полостей для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностика).

ПЦР-диагностика выявила у кошек с кератоконъюнктивитом положительный результат по отношению к *Mycoplasma spp.* в 30 % случаев, подтвержденный хламидиоз — в 20 %, однако в 50 % случаев результат ПЦР-диагностики был отрицательным, что не может исключать респираторной инфекции в прошлом (микоплазмоз в 10 % случаев и ринотрахеит в 20 % случаев).

Методика кросслинкинга роговицы у животных была следующей. Вначале проводили инстилляцию местного офтальмологического анестетика, далее в конъюнктивальную полость закапывали 0,1 % раствор рибофлавина по 1 капле в минуту в течение 20 мин. После чего воздействовали на роговицу УФ-излучением с помощью светодиодного устройства «Импульс интенс» с оптоволоконным выводом, при этом длина волны составляла 370 нм, мощность излучения — 3 мВт/см² (рис. 1) [14, 15]. Данное устройство, в отличие от традиционно применяющегося в офтальмологической практике стационарного аппарата, более удобно в использовании, поскольку позволяет в ручном режиме воздействовать на интересующие патологические участки роговицы, не требует седации и иммобилизации животного. После воздействия инстиллировали антибактериальные капли, которые затем использовались 3 раза в день в течение 21 дня после кросслинкинга.

Предложенный нами протокол кросслинкинга у животных с кератопатиями отличался от принятого в офтальмологической практике протокола лечения пациентов с кератоконусом [16, 17]. Существующий протокол предусматривает предварительное удале-

ние эпителия (препятствующего проникновению в строму роговицы раствора рибофлавина), но, поскольку у животных с кератопатиями целостность эпителия была нарушена в результате имеющегося патологического процесса, в его удалении не было необходимости. Кроме того, согласно существующему протоколу, кросслиндинг обычно проводится однократно, при этом длительность УФ-воздействия составляет 25–30 мин. Недавно был предложен протокол однократного ускоренного УФ-кросслинкинга, предусматривающий более интенсивное воздействие в течение более короткого периода (длина волны — 365 нм и мощность воздействия — 9 мВт/см² в течение 10 мин) [18].

Нами был разработан другой алгоритм кросслинкинга, реализованный с помощью светодиодного устройства «Импульс интенс» с оптоволоконным выводом излучения, позволяющего варьировать продолжительность и кратность его проведения в зависимости от поставленного диагноза (табл. 2) [19, 20].

Оценка результатов лечения проводилась каждые 5–7 дней на основании данных клинического осмотра переднего отдела глаза и функционального тестирования с применением витальных красителей. При недостаточной эпителизации роговицы после первой процедуры роговичного кросслинкинга ее повторяли с интервалом в 5–10 дней, согласно разработанному алгоритму (табл. 2).

Статистическая обработка полученных данных включала сравнение двух зависимых групп (до и после лечения) с определением средних значений, среднего отклонения ($M \pm SD$), средней квадратичной ошибки (m), а также *t*-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лечения представлены в таблицах 3–7 и на рисунках 2–4.

Рис. 1. Проведение кросслинкинга роговичного коллагена с помощью светодиодного устройства «Импульс интенс» с оптоволоконным выводом излучения: УФ-воздействие направлено на роговицу, пропитанную раствором рибофлавина

Fig. 1. Cross-linking of the corneal collagen using a LED device “Impulse Intensity” with a fiber-optic output: UVA effect was directed to the cornea, saturated with riboflavin solution

Таблица 2. Алгоритм проведения роговичного кросслинкинга при различных видах кератопатий у животных
Table 2. The algorithm of corneal cross-linking in various types of keratopathies in animals

Диагноз Diagnosis	Время воздействия УФА-излучением Duration of the UVA radiation	Интервал между процедурами, дни Interval between procedures, days
Ползучая язва роговицы, вторичный язвенный кератит (лошади, кошки) Creeping corneal ulcers (horses, cats)	Первая и вторая процедуры — 5 мин Третья процедура — 5–7 мин The 1 st and 2 nd — 5 minutes, the 3 rd procedure — 5–7 minutes	5–7
Стафилома (кошки) Staphyloma (cats)		7–10
Аутоиммунный кератоконъюнктивит (собаки) Autoimmune keratoconjunctivitis (dogs)		7–10
Сухой кератоконъюнктивит (собаки) Dry keratoconjunctivitis (dogs)		7–10

Обследование животных (кошек и лошадей) с ползучей язвой роговицы показало, что уже на 5-й день после первой процедуры диаметр эрозии уменьшился на $70 \pm 20\%$, отмечена ее эпителизация, снижение блефароспазма и уменьшение слезотечения (рис. 2–4). После окончания лечения (после 3-й процедуры), т. е. через 17–21 день после его начала, полное выздоровление отмечено в 100 % случаев (4 кошки и 6 лошадей) (табл. 3).

В то же время при применении традиционной схемы лечения купирование язвенного поражения достигалось за более длительный срок (30 дней у кошек и 60 дней у лошадей) [21].

Оценка результатов лечения животных (кошек) со стафилемой роговицы с использованием корнеального кросслинкинга показала, что на 7-й день после первой процедуры размер стафилемы уменьшился на $30 \pm 10\%$, через 14 дней после второй процедуры — на $60 \pm 20\%$, а концу лечения (на 21-й день после его начала) размер стафилемы сократился на $80 \pm 10\%$ ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таким образом, проведенное лечение позволило на 2–3 мес сократить сроки восстановления формы роговицы по сравнению с известными схемами [2].

Применение УФА-кросслинкинга роговицы при аутоиммунном кератоконъюнктивите овчарок

Таблица 3. Результаты лечения животных с ползучей язвой роговицы с помощью роговичного кросслинкинга
Table 3. The results of treatment of animals with creeping corneal ulcers using corneal UVA cross-linking

Диагноз Diagnosis	Кол-во процедур и дней лечения Number of procedures/ days of treatment	Сокращение диаметра эрозии Decrease in erosion diameter	Эпителизация эрозии Epithelialization of erosion	Блефароспазм Blepharospasm	Наличие отделяемого из конъюнктивальной полости Presence of discharge from the conjunctival cavity
Ползучая язва роговицы Creeping corneal ulcer	3-кратно в течение 21 дня 3 times for 21 days	На $70 \pm 20\%$ на 5-й день после первой процедуры By $70 \pm 20\%$ on the 5 th day after the first procedure	На 5-й день после первой процедуры On the 5 th day after the first procedure	Снижение на 5-й день после первой процедуры Decreased by the 5 th day after the first procedure	Обильное слезотечение в течение первых 2 дней, сокращение истечений на 5-й день после первой процедуры Abundant tearing during the first 2 days, a reduction in tearing on the 5 th day after the first procedure

Рис. 2. Передний отдел глазного яблока кошки до лечения: субтотальная глубокая ползучая язва роговицы, окраска флуоресцеином
Fig. 2. Anterior segment of the cat's eyeball before treatment: subtotal creeping corneal ulcer (fluorescein staining)

Рис. 3. Передний отдел глазного яблока кошки через 5 дней после кросслинкинга: значительное сокращение площади язвенного поражения роговицы, окраска флуоресцеином
Fig. 3. View of the anterior segment of the cat's eyeball 5 days after corneal cross-linking: a significant decrease in the area of ulcerative lesion

Рис. 4. Передний отдел глазного яблока кошки через 10 дней после проведения роговичного кросслинкинга: отсутствие язвенного поражения роговицы
Fig. 4. View of the anterior segment of the cat's eyeball 10 days after corneal cross-linking: no ulcerative lesion of the cornea

Таблица 4. Результаты лечения животных со стафиломой роговой оболочки с помощью роговичного кросслинкинга
Table 4. The results of treatment of animals with corneal staphyloma using corneal cross-linking

Диагноз Diagnosis	Количество процедур и дней лечения Number of procedures/ days of treatment	Уменьшение размера стафиломы Decrease in staphyloma size	Характер воспалительной реакции в месте стафиломы Characteristics of inflammatory reaction in the area of staphyloma
Стафилома роговой оболочки Corneal staphyloma	3-кратно с интервалом в 7 дней 3 procedures with 7 day interval	На 30 ± 10 % на 7-й день после первой процедуры 60 ± 20 % на 14-й день 80 ± 10 % на 21-й день By 30 ± 10 % on the 7 th day after the 1 st procedure by 60 ± 20 % on the 14 th day by 80 ± 10 % on the 21 st day	Гиперемия в течение первых 2 дней после проведения кросслинкинга — стадия воспалительного отека Hyperemia during the first two days after corneal crosslinking as the stage of inflammatory edema

позволило уменьшить поверхностную васкуляризацию на 70 ± 20 % на 10-й день после первой процедуры, на 14-й день после нее появился блеск роговицы, очаговая пигментация роговицы сократилась на 21-й день после первой процедуры. У собак с сухим кератоконъюнктивитом поверхностная васкуляризация также уменьшилась на 70 ± 20 % на 10-й день после первой процедуры, на 14-й день после нее появился блеск роговицы, а на 18-й день уменьшилась ее очаговая пигментация (табл. 5).

При вторичном язвенном кератите у лошадей уже на 5-й день после первой процедуры кросслинкинга отмечалось сокращение диаметра эрозии на 70 ± 20 % (табл. 6).

Оценка суммарной слезопродукции (табл. 7) и клиническое обследование показали, что в результате лечения значительное улучшение показателей теста Ширмера и ремиссия воспалительного процесса в переднем отрезке глаза достигнуты у большинства больных животных.

Важно отметить, что стабилизации воспалительного процесса удавалось добиться только при соблюдении рекомендуемых схем лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение модифицированного кросслинкинга у животных с различными видами кератопатий продемонстрировало отличный терапевтический эффект. При язвенных поражениях роговицы отмечено купирование воспалительного процесса, эпителизация роговицы, значительное сокращение диаметра и сглаживание краев язв и эрозий, сокращение или отсутствие гнойно-слизистого отделяемого из конъюнктивной полости, восстановление нормальной слезопродукции. При стафиломе роговицы и кератоконъюнктивитах различной этиологии в кратчайшие сроки удалось добиться восстановления прозрачности, блеска и сферичности роговицы, а значит, повысить зрительные функции животных. Значительное преимущество предложенного терапевтического подхода состоит в том, что воздействие безболезненно, удобно в применении, не требует общей седации, имеет короткий период реабилитации. Важно отметить, что купирования патологического процесса удавалось добиться только при соблюдении рекомендуемого алгоритма и схем лечения (сочетание с местными инстилляциями).

Таблица 5. Результаты лечения животных с кератоконъюнктивитом с помощью роговичного кросслинкинга
Table 5. The results of treatment of animals with keratoconjunctivitis using corneal cross-linking

Диагноз Diagnosis	Кол-во процедур и дней лечения Number of procedures/days of treatment	Поверхностная васкуляризация Superficial vascularization	Очаговая пигментация роговицы Focal corneal pigmentation	Блефароспазм Blepharospasm	Слезопродукция Tear production
Аутоиммунный кератоконъюнктивит Autoimmune keratoconjunctivitis	3-кратно с интервалом 10 дней 3 procedures with 10 day interval	Уменьшение на 70 ± 20 % на 10-й день после первой процедуры Decrease by 70 ± 20 % on the 10 th day after the first procedure	Уменьшение на 21-й день после первой процедуры Decrease on the 21 st day after the first procedure	Снижение на 5-й день после первой процедуры Decrease on the 5 th day after the first procedure	На 14-й день после первой процедуры появился блеск роговицы On the 14 th day after the first procedure corneal luster was apparent
Сухой керато- конъюнктивит Dry keratoconjunctivitis	3-кратно с интервалом 10 дней 3 procedures with 10 day interval	Уменьшение на 70 ± 20 % на 10-й день после первой процедуры Decrease by 70 ± 20 % on the 10 th day after the first procedure	Уменьшение на 18-й день после первой процедуры Decrease on the 18 st day after the first procedure	Снижение на 5-й день после первой процедуры Decrease on the 5 th day after the first procedure	На 14-й день после первой процедуры появился блеск роговицы On the 14 th day after the first procedure corneal luster was apparent

Таблица 6. Результаты лечения животных с вторичным язвенным кератитом с помощью роговичного кросслинkinга
Table 6. The results of treatment of animals with secondary ulcerative keratitis using corneal cross-linking

Диагноз Diagnosis	Кол-во процедур/ дней лечения Number of procedures/ days of treatment	Сокращение диаметра эрозии Decrease in erosion diameter	Эпителизация эрозии Epithelialization of erosion	Блефароспазм Blepharospasm	Наличие отделяемого из конъюнктивальной полости Presence of discharge from the conjunctival cavity
Вторичный язвенный кератит Secondary ulcerative keratitis	3-кратно в течение 15 дней 3 procedures for 15 days	На $70 \pm 20\%$ на 5-й день после первой процедуры By $70 \pm 20\%$ on day 5 after the first procedure	На 5-й день после первой процедуры On day 5 after the first procedure	Снижение на 5-й день после первой процедуры Reduction on day 5 after the first procedure	Обильное слезотечение в первые 2 дня, сокращение истечений на 5-й день после первой процедуры Abundant tearing during the first 2 days, a reduction of tearing on the 5 th day after the first procedure

Таблица 7. Состояние слезопродукции у животных с различными формами кератопатий после лечения (тест Ширмера), $M \pm SD$
Table 7. The production of tears in animals with various forms of keratopathy after treatment (Schirmer test), $M \pm SD$

Показатель Indicator	Ползучая язва роговицы Creeping corneal ulcers	Стафилома роговицы Corneal staphyloma	Кератоконъюнктивит овчарок Keratoconjunctivitis in dogs (shepherds)
Длина увлажненного участка тест-полоски, мм Length of wet area, test-line, mm	$18 \pm 1^*$	$13 \pm 1^*$	$12 \pm 1^*$

Примечание. * — различие с показателем до лечения (табл. 1) достоверно, $p < 0,05$.

Note. * — the difference with the parameter before treatment (table 1) is significant, $p < 0.05$.

ями антибиотика при язвах роговицы). Полученные результаты могут стать основой для включения в перспективе разработанной технологии в комплекс лечения данных заболеваний глаз у людей.

Литература/References

- Goncharova A.V. Клинико-диагностические критерии кератопатий у животных. Ветеринарный врач. 2013; 6: 48–51.
Goncharova A.V. Clinical and diagnostic criteria for keratopathy in animals. Veterinarny Vrach. 2013; 6: 48–51 (in Russian).
- Стекольников А.А., Сотникова Л.Ф. Ветеринарная офтальмология. Санкт-Петербург: Проспект Науки; 2017.
Stekolnikov A.A., Sotnikova L.F. Veterinary ophthalmology. Sankt-Petersburg: Prospect Nauki; 2017 (in Russian).
- Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Ультрафиолетовый кросслинkinг роговицы. Вестник РАМН. 2016; 71 (3): 224–32. <https://doi.org/10.15690/vramn562>
Bikbov M.M., Khalimov A.R., Usubov E.L. Ultraviolet Corneal Crosslinking. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2016; 71(3): 224–32 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vramn562>
- Wollensak G., Iomdina E. Long-term biomechanical properties of rabbit cornea after photodynamic collagen crosslinking. Acta Ophthalmologica Scandinavica. 2009; 87 (1): 48–51.
- Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. Curr. Eye Res. 2004; 29: 35–40.
- Wollensak G., Iomdina E., Dittert D.-D., Herbst H. Wound Healing in the rabbit cornea after corneal collagen-crosslinking using riboflavin and UVA. Cornea. 2007; 26: 600–5.
- Makdoui K. UVA-Riboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: a pilot study. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2012; 250: 95–102.
- Makdoui K., Bäckman A. Photodynamic UVA-riboflavin bacterial elimination in antibiotic resistant bacteria. Clin. Exp. Ophthalmol. 2016; 44 (7 Sep.): 582–6. doi: 10.1111/ceo.12723
- Richotz O., Hafezi F. Antibacterial efficacy of accelerated corneal cross-linking with photoactivated chromophore (PACK-CXL). J. Refract Surg. 2014; 30: 850–4.
- Alio J.L., Abbouda A., Valle D.D., Del Castillo J.M., Fernandez J.A. Corneal cross linking and infectious keratitis: a systematic review with a meta-analysis of reported cases. J. Ophthalmic Inflamm. Infect. 2013; 3: 47. doi:10.1186/1869-5760-3-47
- Tabibian D., Richotz O., Hafezi F. PACK-CXL: Corneal cross-linking for treatment of infectious keratitis. J. Ophthalmic Vis. Res. 2015; 10: 77–80.
- Pot S.A., Gallhofer N.S., Matheis F.L., et al. Corneal collagen cross-linking as treatment for infectious and noninfectious corneal melting in cats and dogs: results of a prospective, nonrandomized, controlled trial. Vet. Ophthalmol. 2014; 17 (4 Jul.): 250–60. doi: 10.1111/vop.12090
- Ченцова Е.В., Вериго Е.Н., Макаров П.В., Хазамова А.И. Кросслинkinг в комплексном лечении язв роговицы и трансплантата. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (3): 93–100. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-3-93-100>
Chentsova E.V., Verigo E.N., Makarov P.V., Khazamova A.I. Crosslinking in the complex treatment of corneal ulceration and corneal grafting. Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (3): 93–100 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-3-93-100>
- Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Семчишен В.А. и др. Экспериментальная реализация малоинвазивных технологий кросслинkinга склеры. Вестник офтальмологии. 2016; 6: 49–57. doi:10.17116/oftalma2016132649-56
Iomdina E.N., Tarutta E.P., Semchishen V.A., et al. Experimental realization of minimally invasive techniques of scleral collagen cross-linking. Vestnik oftal'mologii. 2016; 6: 49–57 (in Russian). https://www.mediasphera.ru/msph/en/oftal/Vestnik_Oftalmology_2016-6_049_EN.pdf
- Iomdina E.N., Tarutta E.P., Semchishen V.A., et al. Low invasive technology of sclera crosslinking: an experimental implementation. H. Eskola et al. (eds.), EMBEC NBC. 2017; 37 IFMBE Proceedings 65: 382–5. doi: 10.1007/978-981-10-5122-7-96
- Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. Curr. Opin. Ophthalmol. 2006; 17: 356–60. doi:10.1097/01.icu.0000233954.86723.25
- Иомдина Е.Н. Биомеханические аспекты кераторефракционной хирургии и корнеального кросслинkinга. Российская педиатрическая офтальмология. 2015; 4: 32–7.
Iomdina E.N. The biomechanical aspects of keratorefractive surgery and corneal cross-linking Russian pediatric ophthalmology. 2015; 4: 32–7 (in Russian).
- Knyazer B. Accelerated PACK-CXL for moderate therapy-resistant infectious keratitis. Cornea. 2018; 37: 528–31. doi: 10.1097/ICO.0000000000001498
- Чечнева А.В., Сотникова Л.Ф., Иомдина Е.Н. Использование кросслинkinга роговичного коллагена для лечения у кошек осложнений инфекционного кератоконъюнктивита. Известия МААО. 2018; 42: 117–22.
Chechneva A.V., Sotnikova L.F., Iomdina E.N. The use of corneal collagen cross linking for the treatment of complications of infectious keratoconjunctivitis of cats. Izvestija MAAO. 2018; 42: 117–22 (in Russian).
- Иомдина Е.Н., Сотникова Л.Ф., Гончарова А.В. Способ лечения осложнений вирусных и бактериальных кератоконъюнктивитов у животных с помощью коллагенового кросслинkinга. Заявка на патент РФ № 2018147002 от 27.12.2018.
Iomdina E.N., Sotnikova L.F., Goncharova A.V., et al. The method of treatment of viral and bacterial keratoconjunctivitis complications in animals using collagen crosslinking. Application for RF patent #2018147002, 27.12.2018.
- Plummer C., Gelatt K. Color atlas of veterinary ophthalmology. Second Edition: Wiley Blackwell; 2017.

Для контактов: Елена Наумовна Иомдина
E-mail: iomdina@mail.ru

Поступила: 30.04.2019
Принята к печати: 05.06.2019