



НЕЗАРАЗНЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК 619:617.711/.713-002:636.12

ПРИМЕНЕНИЕ КРОССЛИНКИНГА РОГОВИЧНОГО КОЛЛАГЕНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КЕРАТОЛИЗИСА У ЛОШАДЕЙ

Гончарова А. В., к. вет. н., доцент ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина, Сотникова Л.Ф., д.вет. н., проф., зав. каф. ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина, Иомдина Е. Н., д. б. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца

Ключевые слова: лошадь, кератолизис, кросслинкинг роговичного коллагена, рубцевание, васкуляризация.

Keywords: horse, keratolysis, corneal collagen cross-linking, scarring, neovascularization.



РЕФЕРАТ

Кератолизис (кератомалация) - процесс повреждения ткани роговицы с расплавлением и разволокнением стромы, вызванный сочетанным воздействием токсинов, выделяемых микроорганизмами, и металлопротеиназами (ММП) [1,2]. Как правило, лечение кератомалации включает в себя применение антибиотиков, ингибирование протеолиза и профилактики или купирование переднего увеита. Однако антибиотикотерапия кератолизиса у лошадей приводит к антибиотикорезистентности и селективному размножению резистентных бактерий [3, 4].

Объектами исследования послужили лошади в количестве 10 голов с диагнозом кератолизис, находящиеся на частных конюшнях Москвы и Московской области. Проведена сравнительная оценка двух способов лечения: для лечения 1 группы применяли традиционную схему, включающую применение только инстилляций капель, для лечения 2 группы применяли кросслинкинг роговичного коллагена. Для постановки диагноза использовали бинокулярную налобную лупу Heine и щелевую лампу Швабе и витальный краситель флюоресцеин.

Анализ результатов лечения 1 группы выявил заживление с активной васкуляризацией, формированием грануляционного барьера плотного и объемного рубца – лейкомы, что снижало зрительную функцию за счет перекрытия проекции зрачка, у лошадей 2 группы заживление проходило по типу плоскостной эпителизации с формированием полупрозрачного помутнения размером 5 ± 1 мм. У лошадей 1 группы длительность лечения составила 45 ± 2 дня, у лошадей 2 группы - 21 ± 2 дня.

Таким образом, кросслинкинг сокращает сроки лечения лошади, обеспечивает заживление по типу плоскостной эпителизации с сохранением прозрачности роговицы за счет бактерицидного эффекта, ингибирования протеолиза, уплотнения ее ткани.

ВВЕДЕНИЕ

Кератолизис – это разрушение роговичной ткани под воздействием протеолитических ферментов, выделяемых собственными эпителиальными клетками или патогенными микроорганизмами. Эти факторы приводят к расплавлению ткани роговицы, пролонгируют процесс заживления и приводят к длительному снижению зрительных функций у животных. В связи с этим, важным представляется поиск новых способов терапии кератолизиса у лошадей, которые позволили бы сократить время лечения и уменьшить пост-воспалительное помутнение роговицы. Одним из таких способов является процедура кросслинкинга роговичного коллагена (CXL) [5,6,7]. Считается, что CXL повышает устойчивость роговицы к ферментам, расщепляющим коллаген, вследствие структурных изменений коллагеновых фибрилл, индуцированных перекрестным связыванием [8,9,10,11], являясь неинвазивной и безопасной процедурой, а также легко переносится больной лошастью [12].

Цель работы: разработать алгоритм лечения кератолизиса у лошадей с применением кросслинкинга роговичного коллагена и оценить его эффективность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования послужили лошади в количестве 10 голов с диагнозом кератолизис. Диагноз ставили с учетом анамнестических данных, общего клинического обследования животного и исследования зоны патологического процесса с использованием бинокулярной налобной лупы Heine и щелевой лампы Швабе. Лошади были поделены на 2 группы, состоящие каждая из пяти голов: 1 группа получала разработанное ранее двухэтапное лечение [13,14], для лечения лошадей 2 группы применяли процедуру кросслинкинга роговичного коллагена. Для процедуры использовалось устройство для локального ультрафиолетового кросслинкинга «Кросскор» с длиной волны 365 ± 5 нм, мощностью ультрафиолетового излучения 3 мВт/см² [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кератолизис сопровождался острым и подострым течением, у лошадей наблюдали блефароспазм, выделение слизистого или гнойного экссудата, отек и гиперемия конъюнктивы. Цвет расплавляющейся роговой оболочки, в зависимости от выделенной микрофлоры, был желто-зеленый или серый. В процесс была вовлечена вся площадь роговицы или только центральная часть [16].

Ранее для лечения кератолизиса мы разработали двухэтапную схему, включающую применение антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов протеолитических ферментов [13]. При применении такой схемы у лошадей происходит заживление с формированием плотного и объемного рубца, что снижает зрительные функции животного (рисунок 8).

Новая методика лечения кератолизиса у лошадей с использованием кросслинкинга роговичного коллагена показала, что заживление происходит без процесса васкуляризации за счет укрепления коллагена роговицы и эпителизации очага воспаления (рисунок 16). Для процедуры использовалось устройство для локального ультрафиолетового кросслинкинга «Кросскор». Алгоритм лечения был следующим: 1-я экспозиция - 3 минуты, затем 7 дней интервал, 2-я экспозиция - 3 минуты, затем 7 дней интервал, 3-я экспозиция - 3 минуты. Предварительно глаз обезболивали раствором «Алкаин» и путем инстилляций пропитывали строу роговицы 1% раствором рибофлавина (1 мл) в течение 15 минут. Между 1, 2 и 3 экспозицией применяли капли с антибиотиком широкого спектра действия кратностью 2-3 раза в день и антисептик авитар кратностью 3 раза в день (таблица 1).

У лошадей 1 группы, которым применяли двухэтапную традиционную схему терапии, длительность лечения составила 45 ± 2 дня, при этом исходом воспалительного процесса во всех пяти случаях являлась лейкома размером 18 ± 2 мм, у лошадей 2 группы, для лечения которых дополнительно к традиционной схеме лече-

Таблица 1

Алгоритм лечения кератолизиса у лошадей, включающий локальный ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы с помощью устройства «Кросскор»

Время экспозиции	Число экспозиций	Интервал между экспозициями, дни	Применяемые препараты между экспозициями и их кратность	
			Антибиотики	Авитар
3 минуты	3	7	2-3 раза	3 раза

Динамика выздоровления лошади с кератолизисом без использования кросслинкинга роговичного коллагена



Рис. 1. Тотальная кератомалиция

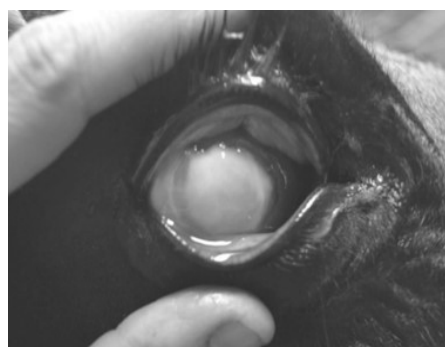


Рис. 2. В дорсальной части роговицы смешанная васкуляризация, гнойный глубокий кератит



Рис. 3. Смешанная васкуляризация по периферии роговицы, стромальный кератит



Рис. 4. Формирование грануляционного барьера вокруг очага воспаления



Рис. 5. Формирование грануляционного барьера вокруг очага воспаления, пигментация роговицы вокруг патологического очага



Рис. 6. В центральной части роговицы гранулема, в дорсальной, вентральной и латеральной части роговицы пигментация

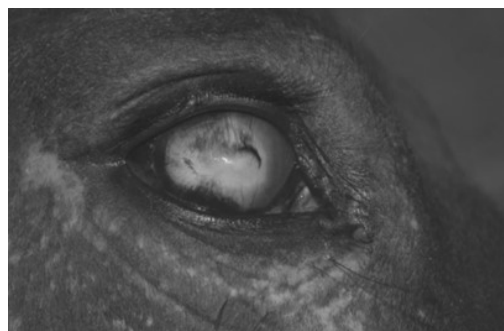


Рис. 7. В центральной части роговицы гранулема, в дорсальной, вентральной и латеральной части роговицы просветление, исчезновение очагов пигмента



Рис. 8. В центральной части роговицы уменьшение площади гранулемы, просветление роговицы, исчезновение очагов пигмента

Динамика выздоровления лошадей с кератоллизом с использованием кросслинkingа роговичного коллагена



Рис. 9. Кератоллиз, затронута вся роговица



Рис. 10. 8-й день лечения: очаг кератолизиса значительно сократился, по периферии роговицы прозрачная



Рис. 11. 10-й день лечения: в дорсальной части эпителизация очага воспаления



Рис. 12. 11-й день лечения: ткань роговицы плотная, эпителизация 2/3 очага



Рис. 13. 12-й день лечения: эпителизация очага



Рис. 14. 18-й день лечения: восстановление целостности роговицы



Рис. 15. 21-й день лечения: полная эпителизация роговицы, восстановление ее целостности



Рисунок 16. 27-й день лечения: полное восстановление целостности роговицы

Таблица 2

Сравнительная оценка эффективности лечения лошадей с кератолизисом при применении лечения, включающего кросслинkingа роговичного коллагена, и традиционной схемы лечения

Группы лошадей	Метод лечения	Дни лечения	Исход (площадь соединительно-тканного рубца)
1 группа (n=5)	Традиционная схема	45±2	Лейкома 18±2 мм, прозрачность роговицы отсутствует
2 группа (n=5)	Кросслинking роговичного коллагена	21±2	Нубекула 5±1 мм, прозрачность роговицы сохранена

ния использовали процедуру кросслинkingа роговичного коллагена, длительность лечения составила 21±2 дня, а в исходе кератолизиса наблюдалось формирование полупрозрачной нубекулы размером не более 5±1 мм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ эффективности лечения двух групп лошадей с кератолизисом показал, что применение традиционной двухэтапной схемы у 1 группы животных обеспечивает эффективное ингибирование протеолиза, сохранение целостности роговицы, но при этом исходом является формирование плотного и обширного рубца лейкомы, восстановить прозрачность роговицы не удастся. Включение в алгоритм лечения лошадей 2 группы локального кросслинkingа роговицы уже после первой процедуры тормозит процесс протеолиза, способствуя заживлению роговицы без формирования новообразованных сосудов, в результате в исходе воспалительного процесса формируется полупрозрачное помутнение размером 5±1 мм. При этом применение CXL позволяет значительно сократить срок лечения - с 45±2 до 21±2 дней.

The use of corneal collagen cross-linking for the treatment of keratolysis in horses
The use of corneal collagen cross-linking for the treatment of keratolysis in horses
Goncharova A.V., candidate of veterinary sciences, docent «Moscow state Academy of veterinary medicine and biotechnology-MBA named after K. I. Scriabin1; Sotnikova L. F., doctor of veterinary sciences, professor, head of the de-

partment «Moscow state Academy of veterinary medicine and biotechnology-MBA named after K. I. Scriabin»
ifsotnikova@mail.ru1; Iomdina E. N., doctor of biological sciences, professor, chief researcher “Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases”iomdina@mail.ru2

ABSTRACT

Keratolysis - is corneal tissue damage with stroma meltdown, caused by combined exposure to toxins released by microorganisms and MMP[1,2]. Treatment of keratomalacia involves the use of antibiotics, inhibition of proteolysis, and prevention or elimination of anterior uveitis. Antibiotic treatment of equine cornea with keratolysis can lead to acquired antibiotic resistance and selective propagation of resistant bacteria [3, 4].

The objects of the study were 10 horses with keratolysis, located in Moscow, and the Moscow, regione horse stables. The horses were divided into 2 groups, consisting of five animals. First group of patients were given the traditional treatment protocol, second group of horses were given cross-linking. For diagnosis, we used a Heine binocular lamp, a Schwabe,s slit lamp, and a fluorescein.

Analysis of the results of treatment of first group: healing active neovascularization, and a dense scar was formed, second group horses: healing epithelization and translucent opacity was formed of a of 5±1 mm size. First group treatment was 45±2 days, second group treatment was 21±2 days.

Well, crosslinking in horse reduces the treatment time, provides healing by the epi-

thelization with the conservation of corneal transparency behind to the antibacterial effect, inhibition of proteolysis, and compaction of its tissue.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brooks DE, Matthews AG. In: Veterinary ophthalmology. Volume II. 4. Gelatt KN, editor. Ames, IA, USA: Blackwell Publishing Professional; 2007. Equine ophthalmology; pp. 1192–1211.
2. Clode AC, Matthews AG. In: Equine ophthalmology. 2. Gilger BC, editor. Maryland Heights, MO, USA: Elsevier Saunders; 2011. Diseases and surgery of the cornea; pp. 181–215.
3. Moore CP, Collins BK, Fales WH. Antibacterial susceptibility patterns for microbial isolates associated with infectious keratitis in horses - 63 cases (1986–1994) J Am Vet Med Assoc. 1995;207(7):928–933.
4. Пименов Н.В. Бактериофагия как основа для решения глобальной проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий / Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2020, №1. – С. 30–35.
5. Cannon DJ, Davison PF. Aging, and crosslinking in mammalian collagen. Exp Aging Res. 1977;3(2):87–105.
6. Baier J, Maisch T, Maier M, Engel E, Landthaler M, Bäumler W. Singlet oxygen generation by UVA light exposure of endogenous photosensitizers. Biophys J. 2006;91(4):1452–1459.
7. McCall AS, Kraft S, Edelhauser HF, Kidder GW, Lundquist RR, Bradshaw HE, Dedeic Z, Dionne MJC, Clement EM, Conrad GW. Mechanisms of corneal tissue cross-linking in response to treatment with topical riboflavin and long-wavelength ultraviolet radiation (UVA) Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51(1):129–138
8. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. Curr Eye Res. 2004;29(1):35–40.
9. Kohlhaas M, Spoerl E, Schilde T, Unger G, Wittig C, Pillunat LE. Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneastreated with riboflavin and ultraviolet A light. J Cat Ref Surg. 2006;32(2):279–283.
10. Иомдина, Е.Н. Биохимические аспекты кераторефракционной хирургии и корнеального кросслинkinга / Е.Н. Иомдина// Российская педиатрическая офтальмология. – 2015. - №4. – С. 32–35.
11. Hellander-Edman A, Makdoui K, Mortensen J, Ekestén B. Corneal cross-linking in 9 horses with ulcerative keratitis. BMC Vet Res. 2013 Jun 26; 9:128.
12. Иомдина, Е. Н. Применение ультрафиолетового корнеального кросслинkinга при язвах роговицы и других кератопатиях у животных /Е. Н. Иомдина, Л. Ф. Сотникова, А. В. Гончарова, Е. И. Кабанова, А. В. Чечнева, Н. Ю. Сапего, Е. В. Яни// Российский офтальмологический журнал. – 2019. – Том 12 №3. – С. 51–57.
13. Гончарова, А.В. Применение двухэтапной схемы лечения лошадей с кератолизисом, обеспечивающей эффективное ингибирование протеолиза роговицы /А.В. Гончарова, Л.Ф. Сотникова// Вестник Алтайского ГАУ. – 2020. - №3 (185). – С. 107–112.
14. Berman MB. Collagenase inhibitors: rationale for their Use in treating corneal ulceration. Int Ophthalmol Clin. 1975;15(4):49–66.
15. Заявка на полезную модель № 2020118884 от 01.06.2020, положительное решение о выдаче патента от 11.08.2020 (авторы: Иомдина Е.Н., Ханджян А.Т., Яни Е.В., Голикова В. А., Сотникова Л. Ф., Гончарова А. В., Кирюхин А.В. Бровкин А.А.)
16. Гончарова, А.В. Патоморфологические изменения роговицы при кератолизисе у лошадей /А.В. Гончарова, Л.Ф. Сотникова// Вестник Алтайского ГАУ. – 2020. - №2 (184). – С. 78–84.