



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61F 9/00 (2023.05)

(21)(22) Заявка: 2022129754, 16.11.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.11.2022

Дата регистрации:
28.05.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 16.11.2022

(43) Дата публикации заявки: 16.05.2024 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 28.05.2024 Бюл. № 16

Адрес для переписки:

603000, г. Нижний Новгород, ул. Костина, 4,
эт. 4, Григорьева Елена Николаевна

(72) Автор(ы):

Светозарский Сергей Николаевич (RU),
Андреев Андрей Николаевич (RU),
Щербаква Светлана Валентиновна (RU),
Швайкин Александр Владимирович (RU),
Абаева Ольга Петровна (RU),
Романов Сергей Владимирович (RU),
Родина Анжелика Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Национальный
исследовательский Нижегородский
государственный университет им. Н.И.
Лобачевского" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2189207 C2, 20.09.2002. EA 8737
B1, 31.08.2007. СВЕТОЗАРСКИЙ С.Н. и др.
Грибковый кератит после сквозной
кератопластики. Вестник офтальмологии. 2019;
135(4): 98-102. СКРЯБИНА Е.В. и др.
Диагностика и лечение грибкового кератита.
Часть I. Офтальмологические ведомости. 2018.
Т. 11. N3. С. 63-73. SONG A. et al. Post-
keratoplasty Infectious (см. прод.)

(54) Способ лечения грибкового кератита после сквозной кератопластики

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к офтальмологии, и может быть использовано для лечения грибкового кератита после проведения сквозной кератопластики. Для этого окрашивают роговицу флуоресцеином натрия. Определяют площадь эпителиального дефекта. С помощью оптической когерентной томографии определяют общую толщину роговицы в зоне поражения и глубину инфильтрации роговицы. При сочетании показателей глубины инфильтрации роговицы более 100 мкм и общей толщины роговицы в зоне поражения более 300

мкм пораженные микозом слои роговицы удаляют максимально полно, но на глубину не более 1/3 толщины роговицы, прекращают инстилляцию стероидных противовоспалительных препаратов до полной эпителизации роговицы. Вначале используют флуконазол в виде ежечасных инстилляций и субконъюнктивальных инъекций флуконазола 2% в объеме 0,5 л, выполняемых ежедневно 1 раз в сутки в течение 10 дней. На 10-е сутки повторно окрашивают роговицу флуоресцеином натрия с определением площади эпителиального дефекта. Сравнивают

площади эпителиального дефекта после лечения препаратами с площадью дефекта до проводимого лечения, и, в случае, если разница площади дефекта до лечения и после лечения составляет менее 4 мм², флуконазол заменяют на вориконазол в виде инстилляций в нижний конъюнктивальный свод по 1-2 капли 1% ежечасно с 11-го дня лечения до клинического выздоровления. При отсутствии клинического

улучшения на 14-й день лечения инстилляций комбинируют с однократным интрастромальным введением раствора вориконазола по 0,05-0,1 мл 0,5 мг/мл в зону интактной роговицы с помощью шприца с иглой и проводят в передних слоях стромы до места расположения очага грибковой инфекции. Изобретение обеспечивает персонализированное лечение грибкового кератита после сквозной кератопластики. 1 з.п. ф-лы, 3 пр.

(56) (продолжение):

Keratitis: Epidemiology, Risk Factors, Management, and Outcomes. Front Med (Lausanne). 2021 Jul 7; 8:707242.

R U 2 8 2 0 0 7 0 C 2

R U 2 8 2 0 0 7 0 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61F 9/00 (2023.05)

(21)(22) Application: **2022129754, 16.11.2022**

(24) Effective date for property rights:
16.11.2022

Registration date:
28.05.2024

Priority:

(22) Date of filing: **16.11.2022**

(43) Application published: **16.05.2024** Bull. № 14

(45) Date of publication: **28.05.2024** Bull. № 16

Mail address:
**603000, g. Nizhnij Novgorod, ul. Kostina, 4, et. 4,
Grigoreva Elena Nikolaevna**

(72) Inventor(s):

**Svetozarskii Sergei Nikolaevich (RU),
Andreev Andrei Nikolaevich (RU),
Shcherbakova Svetlana Valentinovna (RU),
Shvaikin Aleksandr Vladimirovich (RU),
Abaeva Olga Petrovna (RU),
Romanov Sergei Vladimirovich (RU),
Rodina Anzhelika Aleksandrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia «Natsionalnyi issledovatel'skii
Nizhegorodskii gosudarstvennyi universitet im.
N.I. Lobachevskogo» (RU)**

(54) **METHOD OF TREATING FUNGAL KERATITIS AFTER PENETRATING KERATOPLASTY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to ophthalmology, and can be used for treating fungal keratitis after penetrating keratoplasty. That is ensured by staining the cornea with sodium fluorescein. Area of the epithelial defect is determined. Optical coherence tomography is used to determine the total thickness of the cornea in the affected area and the depth of corneal infiltration. With a combination of the corneal infiltration depth of more than 100 mcm and the total corneal thickness in the affected area of more than 300 mcm, the corneal layers affected by mycosis are removed as completely as possible, but to a depth of not more than 1/3 of the corneal thickness, instillation of steroid anti-inflammatory preparations is stopped until complete corneal epithelisation. At first, fluconazole is used in the form of hourly instillations and subconjunctival injections of fluconazole 2% in amount of 0.5 l, performed daily once day for 10 days. On 10th day, the cornea is repeatedly stained with

sodium fluorescein to determine the area of the epithelial defect. Areas of the epithelial defect after treatment with the preparations are compared with the area of the defect before the treatment, and if the difference in the area of the defect before and after treatment is less than 4 mm², fluconazole is substituted with voriconazole in the form of instillations into the lower conjunctival fornix by 1–2 drops of 1% every hour from 11th day of treatment to clinical recovery. In the absence of clinical improvement on 14th day of treatment, the instillations are combined with a single intrastromal administration of voriconazole in dose of 0.05–0.1 ml 0.5 mg/ml into an intact cornea using a syringe with a needle and delivered in anterior layers of the stroma to the location of the fungal infection focus.

EFFECT: invention provides personalized treatment of fungal keratitis after penetrating keratoplasty.

1 cl, 3 ex

Предлагаемое изобретение относится к медицине, в частности, к офтальмологии и может быть использовано для диагностики и лечения грибкового кератита после сквозной кератопластики.

Грибковый кератит относится к инфекционным заболеваниям роговой оболочки глаза и отличается тяжелым течением и высоким риском необратимого снижения зрения и потери глазного яблока. Особо тяжелое течение отмечается у пациентов, перенесших сквозную кератопластику, в связи с выраженным снижением местного иммунитета и длительным применением капель с антибиотиками и глюкокортикостероидами. Видовая диагностика грибкового кератита затруднена, в частности, в связи с медленным и нестабильным ростом патогенов при посеве на среду культивирования. При развитии заболевания у пациентов, перенесших сквозную кератопластику, затруднена также и клиническая диагностика в связи с внешним сходством инфильтрата с неинфекционным отеком краев донорского лоскута. В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют препараты, зарегистрированные для офтальмологического применения, препараты специфической антимикотической терапии, в связи с чем внимание исследователей обращено к поиску альтернативных способов лечения данного заболевания. В большинстве своем они опираются на сочетание того или иного вида физического воздействия и медикаментозной терапии.

Так, известен способ лечения инфекционных кератитов (RU 352367 C1, кл. А61N 5/067, А61F 9/00, А61К 31/409, опубл. 20.04.2009), включающий проведение фотодинамической терапии с использованием в качестве фотосенсибилизатора геля, содержащего октакатионный фталоцианин цинка в концентрации 1-3 мг/мл, который наносят на роговицу. Через 30-40 минут промывают конъюнктивальную полость и воздействуют лазерным излучением с длиной волны 675 нм со световой дозой 20-60 Дж/см² продолжительностью 5 минут, один раз в сутки. На курс 1-8 сеансов. Недостатками известного способа являются необходимость специального оборудования для проведения процедур, а также невысокая эффективность в лечении инфекционного кератита грибковой этиологии.

Известен также способ лечения глубоких стромальных кератитов, (RU 2 440 801 C1, кл. А61F 9/00, А61К 35/14, А61Р 27/00, опубл. 27.01.2012), в котором сочетают введение аутологичных мононуклеаров (АМ) крови и традиционную фармакотерапию. Недостатком указанного способа является то, что он сложен в исполнении, инвазивен, т.к. требует венепункции, а также имеет невысокую эффективность в отношении грибковых патогенов.

Наиболее близким по совокупности существенных признаков является способ диагностики и лечения грибкового кератита после сквозной кератопластики (Светозарский С. Н., Андреев А. Н., Щербакова С. В. Грибковый кератит после сквозной кератопластики. Вестник офтальмологии. 2019;135(4):98-102), включающий обследование пациента, физическое воздействие на пораженный участок роговицы и применение лекарственных препаратов, принятый за ближайший аналог (прототип).

Известный способ осуществляется следующим образом. В целях диагностики используют микроскопию и посев соскоба с роговицы, в целях лечения применяют скарификацию инфильтратов, инстилляцию флуконазола, амфотерицина В, вориконазола, окоmistина, пиклоксидина, левофлоксацина, моксифлоксацина, индометацина и циклоспорина А, а также внутривенные инфузии флуконазола.

Недостатком способа по прототипу является то, что он имеет низкую точность и большую длительность в части диагностики вида грибкового поражения, поскольку микроскопия при своей скорости в основном позволяет выявить только наличие или

отсутствие элементов гриба в препарате и не позволяет проводить видовую диагностику, а посев требует больших временных затрат и в половине случаев не показывает роста грибов в среде культивирования, что продемонстрировано в известном способе. Кроме того, недостатком способа по прототипу является то, что он не предполагает четкого алгоритма персонализированного выбора назначений и использует только
5 аппликационный и внутривенный пути введения препаратов, обеспечивающие не самое высокое проникновение препаратов в ткани роговицы. Помимо этого назначение более 5 препаратов относится к полипрагмазии и снижает безопасность способа. Также недостатком способа является использование скарификации как метода физического
10 воздействия на пораженный участок роговицы, поскольку скарификация обеспечивает лишь частичное удаление поверхностных слоев роговицы, пораженных грибковой инфекцией, что снижает эффективность способа, особенно в случае развития грибковой биопленки. Отсутствие критериев изменения плана ведения пациента в известном способе указывает на отсутствие персонализированного подхода к лечению пациента.

15 Техническая проблема, решаемая предлагаемым изобретением, - создание эффективного способа диагностики и лечения грибкового кератита после сквозной кератопластики, обладающего безопасностью и персонализированным подходом.

Технический результат от использования изобретения заключается в повышении эффективности, точности и безопасности и персонализированном подходе к диагностике
20 и лечению грибкового кератита после сквозной кератопластики, путем определения вида патогена и состояния роговицы и санации очага грибковой инфекции.

Указанный технический результат достигается тем, что в способе диагностики и лечения грибкового кератита после сквозной кератопластики, включающем
25 обследование пациента, физическое воздействие на пораженный участок роговицы и применение лекарственных препаратов, вначале определяют этиологию заболевания одним из доступных методов, включая микроскопию, посев или полимеразную цепную реакцию, а также выполняют окрашивание роговицы флуоресцеином натрия с
определением площади эпителиального дефекта, оценивают наличие перикорнеальной инъекции, выполняют оптическую когерентную томографию роговицы с определением
30 общей толщины и глубины инфильтрации роговицы, после чего при подтверждении грибковой инфекции по показаниям применяется процедура кератэктомии, прекращается применение стероидных противовоспалительных препаратов в инстилляциях до полной эпителизации роговицы, а в качестве лекарственного препарата вначале используют
флуконазол, который применяется в виде сочетания инстилляций с

35 субконъюнктивальными инъекциями, в случае недостаточной эффективности терапии флуконазолом лекарственный препарат заменяют на вориконазол, который вначале применяется в виде инстилляций и в случае недостаточной эффективности инстилляций комбинируются с интрастромальным введением. Предпочтительно, что показанием к кератэктомии является сочетание показателей глубины инфильтрации роговицы более
40 100 мкм и общей толщины роговицы в зоне поражения более 300 мкм, по данным оптической когерентной томографии, в таком случае пораженные микозом слои роговицы удаляют максимально полно, но на глубину не более 1/3 толщины роговицы.

Предлагаемый способ диагностики и лечения грибкового кератита после сквозной кератопластики осуществляют следующим образом.

45 Сначала определяют вид грибкового агента одним из доступных методов, включая микроскопию соскоба пораженного участка роговицы, посев на среду Сабуро или полимеразную цепную реакцию, а также выполняется окрашивание роговицы флуоресцеином натрия с определением площади эпителиального дефекта. Оценивают

наличие перикорнеальной инъекции, выполняют оптическую когерентную томографию роговицы с определением общей толщины и глубины инфильтрации роговицы, после чего при подтверждении грибковой инфекции по показаниям применяется процедура кератэктомии. Показанием к кератэктомии является сочетание показателей глубины инфильтрации роговицы более 100 мкм и общей толщины роговицы в зоне поражения более 300 мкм, по данным оптической когерентной томографии, в таком случае пораженные микозом слои роговицы удаляют максимально полно, но на глубину не более 1/3 толщины роговицы, в частности с помощью роговичного пинцета и ножа-кератома. Прекращается применение стероидных противовоспалительных препаратов в инстилляциях до полной эпителизации роговицы, а в качестве лекарственного препарата вначале используют флуконазол, который применяется в виде сочетания инстилляций с субконъюнктивальными инъекциями, в частности в объеме 0,5 мл 2% флуконазола 1-2 раза в сутки ежедневно курсом 10 дней. В промежутках между введениями флуконазола по показаниям проводят инстилляцией нестероидных противовоспалительных средств и антибактериальных препаратов. В случае недостаточной эффективности терапии флуконазолом лекарственный препарат заменяют на вориконазол, который вначале применяется в виде инстилляций и в случае недостаточной эффективности инстилляций комбинируются с интрастромальным введением. В частности, интрастромальное введение реализуется путем введения в нескольких точках по 0,05-0,1 мл раствора вориконазола 0,5 мг/мл с помощью шприца с иглой диаметром 30 G, которую вводят в зоне интактной роговицы и проводят в передних слоях стромы до места расположения очага грибковой инфекции, где формируют депо препарата в слоях стромы роговицы. В промежутках между введениями вориконазола по показаниям проводят инстилляцией нестероидных противовоспалительных средств и антибактериальных препаратов. По показаниям после полной эпителизации роговицы может возобновляться применение стероидных противовоспалительных препаратов.

За счет расширения спектра диагностических методик повышается и применения кератэктомии как метода наиболее полного удаления пораженных грибковой инфекцией тканей повышается эффективность способа. Разработанные показания к кератэктомии основаны на результатах анализа лечения больных грибковым кератитом и наряду с исключением полипрагмазии призваны к повышению безопасности способа. При глубине инфильтрации роговицы более 100 мкм значительно снижается эффективность аппликационного и субконъюнктивального введения препаратов, поскольку затрудняется проникновение противогрибкового препарата в зону глубоко расположенного мицелия. Снижение общей толщины роговицы до 300 мкм и менее определяется при расплавлении стромы роговицы, а при удалении ткани роговицы на глубину 1/3 роговицы выполнение кератэктомии может привести к потере каркасных свойств роговицы и развитию десцеметоцеле, что определило разработку настоящих критериев безопасности процедуры. Кроме того способ учитывает результаты динамического наблюдения за пациентом, что отражается на выборе препарата и применении дополнительных путей введения антимикотических препаратов, что отражает персонализированный подход к лечению пациента.

Дополнительные материалы к описанию изобретения
45 **«Способ диагностики и лечения грибкового кератита после сквозной кератопластики»**
Предлагаемый способ был апробирован в клинической практике. Ниже представлены примеры конкретного осуществления предлагаемого способа.

Пример 1.

Пациент Ф., 69 лет. Пациенту клинически установлен диагноз грибковый кератит донорского трансплантата роговицы правого глаза. При окрашивании роговицы флуоресцеином площадь эпителиального дефекта составила порядка 10 мм². При микроскопии соскоба роговицы обнаружен мицелий грибов, но установить вид грибкового агента оказалось невозможным. При посеве материала на среду Сабуро и при выполнении полимеразной цепной реакции установить вид грибкового агента оказалось невозможным ввиду отсутствия роста. В этой связи выполнена оптическая когерентная томография роговицы с определением глубины инфильтрации роговицы. Глубина инфильтрации составила 150 мкм, в связи с чем было предположено, что инфекция у пациента вызвана ростом плесневых грибов. Отменены инстилляци дексаметазона как стероидного противовоспалительного препарата. После местной анестезии, выполненной путем инстилляци 2 капель раствора проксиметакаина 0,5%, с помощью роговичного пинцета и ножа-кератома удалены поверхностные слои роговицы, пораженные грибковой инфекцией, на глубину до 1/3 толщины роговицы. Затем в течение 10 дней проводили лечение флуконазолом в виде ежедневных инстилляций и субконъюнктивальных инъекций флуконазола 2% в объеме 0,5 мл, выполняемых ежедневно 1 раз в сутки. При повторном окрашивании роговицы флуоресцеином площадь эпителиального дефекта составила порядка 8 мм², лечение признано недостаточно эффективным. В связи с недостаточной эффективностью терапии флуконазолом в течение 10 дней лекарственный препарат был заменен на вориконазол, С 11 дня в нижний конъюнктивальный свод инстиллировали по 1-2 капли 1% раствора вориконазола ежедневно. В связи с отсутствием клинического улучшения на 14 день лечения было выполнено интрастромальное введение вориконазола в 3 точках роговицы в каждом случае в объеме 0,06 мл раствора вориконазола 0,5 мг/мл с помощью шприца с иглой диаметром 30 G, которую вводили в зоне интактной роговицы и проводили в передних слоях стромы до места расположения очага грибковой инфекции, в результате чего сформировали депо препарата в слоях стромы роговицы. После интрастромального введения вориконазола отмечено улучшение клинической картины, полная эпителизация достигнута на 30 день лечения. С 31 дня возобновлены инстилляци дексаметазона. Антибиотик левофлоксацин инстиллировали в течение первых 30 дней до полной эпителизации роговицы с целью профилактики бактериальной инфекции, инстилляци нестероидного противовоспалительного препарата непафенака продолжали в течение 32 дней до купирования болевого синдрома, инстилляци вориконазола продолжены до 70 дня лечения. В результате лечения было достигнуто полное клиническое выздоровление, были купированы явления воспаления, восстановлены целостность и прозрачность роговицы.

Пример 2.

Пациентка Х., 77 лет. Пациентке установлен диагноз грибковый кератит донорского трансплантата роговицы правого глаза. При окрашивании роговицы флуоресцеином площадь эпителиального дефекта составила порядка 6 мм². Методом полимеразной цепной реакции у пациента установлен рост грибов рода *Candida*, относящихся к дрожжевым грибам. Отменены инстилляци дексаметазона как стероидного противовоспалительного препарата. После местной анестезии, выполненной путем инстилляци 2 капель раствора проксиметакаина 0,5%, с помощью роговичного пинцета и ножа-кератома удалены поверхностные слои роговицы, пораженные грибковой инфекцией, на глубину до 1/4 толщины роговицы. Далее пациенту в течение 10 дней в нижний конъюнктивальный свод инстиллировали по 1-2 капли 1% раствора флуконазола

ежечасно. Затем в течение 12 дней проводили лечение флуконазолом в виде ежечасных инстилляций и субконъюнктивальных инъекций флуконазола 2% в объеме 0,5 мл, выполняемых ежедневно 1 раз в сутки. При повторном окрашивании роговицы флуоресцеином площадь эпителиального дефекта составила порядка 2 мм², лечение признано эффективным. В связи с отчетливой положительной динамикой продолжены инстилляции флуконазола до 30 дней без дополнений. Полная эпителизация достигнута на 13 день лечения. С 14 дня лечения возобновлены инстилляции дексаметазона. Антибиотик моксифлоксацин инстиллировали в течение первых 13 дней до полной эпителизации роговицы с целью профилактики бактериальной инфекции, инстилляции нестероидного противовоспалительного препарата непафенака продолжали в течение 15 дней до купирования болевого синдрома. В результате, на 20 день лечения было достигнуто полное клиническое выздоровление, были купированы явления воспаления, восстановлена целостность и прозрачность роговицы.

Пример 3.

Пациент М., 43 лет. Пациенту клинически установлен диагноз грибковый кератит донорского трансплантата роговицы левого глаза. При окрашивании роговицы флуоресцеином площадь эпителиального дефекта составила порядка 8 мм². Методом посева на среду Сабуро у пациента установлен рост грибов рода *Candida*, относящихся к дрожжевым грибам. Отменены инстилляции дексаметазона как стероидного противовоспалительного препарата. После местной анестезии, выполненной путем инстилляции 2 капель раствора проксиметакаина 0,5%, с помощью роговичного пинцета и ножа-кератома удалены поверхностные слои роговицы, пораженные грибковой инфекцией, на глубину до ¼ толщины роговицы. Затем в течение 10 дней проводили лечение флуконазолом в виде ежечасных инстилляций и субконъюнктивальных инъекций флуконазола 2% в объеме 0,5 мл, выполняемых ежедневно 1 раз в сутки. При повторном окрашивании роговицы флуоресцеином площадь эпителиального дефекта составила порядка 6 мм², лечение признано недостаточно эффективным. В связи с недостаточной эффективностью терапии флуконазолом в течение 10 дней лекарственный препарат был заменен на вориконазол, с 11 дня в нижний конъюнктивальный свод инстиллировали по 1-2 капли 1% раствора вориконазола ежечасно. Полная эпителизация достигнута на 21 день лечения. С 22 дня лечения возобновлены инстилляции дексаметазона. В связи с отчетливым клиническим улучшением на 14 день лечения были продолжены инстилляции препарата вориконазола. Антибиотик левофлоксацин инстиллировали в течение первых 20 дней до полной эпителизации роговицы с целью профилактики бактериальной инфекции, инстилляции нестероидного противовоспалительного препарата непафенака продолжали в течение 23 дней до купирования болевого синдрома, инстилляции вориконазола продолжены до 40 дня лечения. В результате лечения было достигнуто полное клиническое выздоровление, были купированы явления воспаления, восстановлены целостность и прозрачность роговицы.

Как видно из полученных результатов, предлагаемый способ позволяет на основе персонализированного подхода осуществлять диагностику и лечение грибкового кератита после сквозной кератопластики с высокой эффективностью и безопасностью, в результате чего выявляется вид патогена, saniруется очаг грибковой инфекции, восстанавливается зрение пациента и его трудоспособность.

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения грибкового кератита после сквозной кератопластики, включающий окрашивание роговицы флуоресцеином натрия с определением площади эпителиального дефекта, выполнением оптической когерентной томографии роговицы с определением общей толщины и глубины инфильтрации роговицы, при сочетании показателей глубины инфильтрации роговицы более 100 мкм и общей толщины роговицы в зоне поражения более 300 мкм, по данным оптической когерентной томографии, в таком случае пораженные микозом слои роговицы удаляют максимально полно, но на глубину не более 1/3 толщины роговицы, прекращают инстилляцию стероидных противовоспалительных препаратов до полной эпителизации роговицы вначале используют флуконазол в виде ежедневных инстилляций и субконъюнктивальных инъекций флуконазола 2% в объеме 0,5 л, выполняемых ежедневно 1 раз в сутки в течение 10 дней, на 10-е сутки повторно окрашивание роговицы флуоресцеином натрия с определением площади эпителиального дефекта, затем сравнивают площади эпителиального дефекта после лечения препаратов с площадью дефекта до проводимого лечения, в случае, если разница площади дефекта до лечения и после лечения составляет менее 4 мм², флуконазол заменяют на вориконазол в виде инстилляций в нижний конъюнктивальный свод по 1-2 капли 1% ежедневно с 11-го дня лечения до клинического выздоровления.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в случае отсутствия клинического улучшения на 14-й день лечения инстилляций комбинируют с однократным интрастромальным введением раствора вориконазола по 0,05-0,1 мл 0,5 мг/мл, который вводят в зону интактной роговицы с помощью шприца с иглой, и проводят в передних слоях стромы до места расположения очага грибковой инфекции.