



(51) МПК

A61F 9/007 (2006.01)

A61N 5/06 (2006.01)

A61K 31/525 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61F 9/007 (2020.02); A61N 5/06 (2020.02); A61N 5/062 (2020.02); A61K 31/525 (2020.02); A61P 27/02 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2020100795, 09.01.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.01.2020

Дата регистрации:
30.10.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 09.01.2020

(45) Опубликовано: 30.10.2020 Бюл. № 31

Адрес для переписки:

450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90, УФИМСКИЙ
НИИ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ, Патентный
отдел

(72) Автор(ы):

Бикбов Мухаррам Мухтарамович (RU),
Халимов Азат Рашидович (RU),
Казакбаева Гюлли Мухаррамовна (RU),
Усубов Эмин Логман-оглы (RU),
Русакова Юлия Александровна (RU),
Халимова Лилия Илюсовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное учреждение
"УФИМСКИЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ
Академии наук Республики Башкортостан"
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: Jacob S et al. Contact lens-assisted
collagen cross-linking (CACXL): A new technique
for cross-linking thin cor-neas. J Refract Surg.
2014;30(6):366–372;. RU 2619491 C1, 16.05.2017.
RU 2685658 C1, 22.04.2019. RU 2645931 C1,
28.02.2018. RU 2684472 C1, 09.04.2019. Бикбов
М.М. и др. Ультрафиолетовый кросслинкинг
роговицы, Вестник РАМН, 2016; (см. прод.)

(54) СПОСОБ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО КРОССЛИНКИНГА РОГОВИЦЫ С УЧЕТОМ
ТОПОГРАФИЧЕСКОЙ ПАХИМЕТРИИ И КЕРАТОТОПОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТОНКОЙ
РОГОВИЦЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к офтальмологии. Для ультрафиолетового (УФ) кросслинкинга роговицы при прогрессирующей кератэктазии у пациентов с развитым далекозашедшим кератоконусом и ятрогенной эктазии после рефракционных вмешательств предварительно выявляют наиболее тонкий участок роговицы по данным пахиметрической карты пациента и площадь эктазии. Проводят дезпителлизацию роговицы в 8,5 мм зоне, насыщение

деэпителизированной роговицы и мягкой контактной линзы 0,1% водным раствором рибофлавина. Затем насыщенную рибофлавином контактную линзу трепанируют для получения диска диаметром 3-5 мм толщиной 120 мкм, который перфорируют. После этого диск накладывают на роговицу глаза так, чтобы его центр совпадал с вершиной конуса на основании данных топографической пахиметрии и кератотопографии пациента. Ультрафиолетовое облучение проводят мощностью 3 мВт/см² в

течение 30 минут, или 9 мВт/см² в течение 10 минут, или 18 мВт/см² в течение 5 минут. Способ обеспечивает лечебный эффект и защиту глубоких слоев роговицы за счет локального утолщения ее в зоне максимального истончения и

распределения излучения на одинаковую глубину по всей поверхности роговицы, доступ кислорода к роговице в ходе выполнения процедуры, а также возможность лечения методом кросслинкинга пациентов с тонкой роговицей. 3 пр.

(56) (продолжение):
71(3):224-232.

R U 2 7 3 5 3 7 7 C 1

R U 2 7 3 5 3 7 7 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61F 9/007 (2006.01)*A61N 5/06* (2006.01)*A61K 31/525* (2006.01)*A61P 27/02* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61F 9/007 (2020.02); *A61N 5/06* (2020.02); *A61N 5/062* (2020.02); *A61K 31/525* (2020.02); *A61P 27/02* (2020.02)

(21)(22) Application: **2020100795, 09.01.2020**

(24) Effective date for property rights:
09.01.2020

Registration date:
30.10.2020

Priority:

(22) Date of filing: **09.01.2020**(45) Date of publication: **30.10.2020 Bull. № 31**

Mail address:

**450008, g. Ufa, ul. Pushkina, 90, UFIMSKIY NII
GLAZNYKH BOLEZNEJ, Patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Bikbov Mukharram Mukhtaramovich (RU),
Khalimov Azat Rashidovich (RU),
Kazakbaeva Gyulli Mukharramovna (RU),
Usubov Emin Logman-ogly (RU),
Rusakova Yuliya Aleksandrovna (RU),
Khalimova Liliya Ilyusovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe byudzhethnoe uchrezhdenie
"UFIMSKIY NAUCHNO-ISSLEDOVATELSKIY
INSTITUT GLAZNYKH BOLEZNEJ
Akademii nauk Respubliki Bashkortostan" (RU)**

(54) METHOD FOR ULTRAVIOLET CORNEAL CROSS-LINKING TAKING INTO ACCOUNT TOPOGRAPHIC PACHYMETRY AND KERATOTOPOGRAPHY IN PATIENTS WITH A THIN CORNEA

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to ophthalmology. For ultraviolet (UV) cross-linking of the cornea with progressive keratectasia in the patients with developed far-reaching keratoconus and iatrogenic ectasia after refractive interventions preliminary revealing the most thin section of cornea according to patient's pachymetric chart and area of ectasia. De-epithelialisation of cornea in 8.5 mm zone, saturation of de-epithelised cornea and soft contact lens with 0.1 % aqueous solution of riboflavin. Riboflavin-saturated contact lens is then trepaned to produce a disc with diameter of 3–5 mm and thickness of 120 mcm, which is perforated. Thereafter, the disc is placed on the cornea so that its center coincides with the apex of

the cone on the basis of the data of topographic pachymetry and keratotopography of the patient. Ultraviolet irradiation is performed capacity of 3 mW/cm² for 30 minutes, or 9 mW/cm² for 10 minutes, or 18 mW/cm² for 5 minutes.

EFFECT: method provides a therapeutic effect and protection of deep layers of the cornea by local thickening in a zone of maximum thinning and distribution of radiation at the same depth throughout the entire surface of the cornea, access of oxygen to the cornea during the procedure, as well as possibility of the patients with a thin cornea treatment by the cross-linking method.

1 cl, 3 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к офтальмологии, и может быть использовано при выполнении ультрафиолетового (УФ) кросслинкинга роговицы при прогрессирующей кератэктазии у пациентов с развитым, далекозашедшим кератоконусом и ятрогенной эктазии после рефракционных вмешательств.

Терапевтический эффект УФ-кросслинкинга достигается путем полимеризации макромолекул роговичной ткани волокон и внеклеточного матрикса, вследствие комбинированного воздействия фотосенсибилизирующего вещества (рибофлавин) и ультрафиолетового излучения [Caporossi A., Baiocchi S., Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen. Preliminary refractive results in an Italian study // J. Cataract Refract. Surg. - 2006. - Vol. 32. - P. 837-845A].

Известен способ защиты роговицы и лимбальной зоны глаза от воздействия ультрафиолетового излучения при кросслинкинге, когда с целью уменьшения негативного воздействия ультрафиолетового облучения на лимбальную зону и роговицу глаза при ее критической толщине в ходе выполнения кросслинкинга за счет более точного выделения зоны эктазии на роговицу надевают окрашенную мягкую косметическую контактную линзу, в центральной части которой выполнено отверстие, форма которого соответствует эктазии роговицы пациента по персональным данным кератотопографии [Патент РФ №2496457, 2012 г.].

Известен способ кросслинкинга с использованием контактной линзы для утолщения роговицы при ее толщине менее 400 мкм, заключающийся в том, что после предварительного насыщения роговицы фотосенсибилизатором (0,1% раствором рибофлавина) на роговице устанавливается мягкая контактная линза, после чего проводится УФ-облучение в непрерывном режиме, при мощности 3 мВт/см^2 - 30 минут [http://ascrs14.expoplanner.com/handouts_ascrs/002889_16160112_CACXL.pdf, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24972403, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aos.13828, https://www.laservision.gr/system/uploads/document/file/288/publication_6_00_1.pdf].

Недостатком данного способа является то, что при выполнении процедуры кросслинкинга наличие контактной линзы на всей поверхности роговицы ограничивает проникновение УФ-облучения в глубокие слои, а так как толщина роговицы на периферии значительно превышает ее в вершине конуса, то глубина проникновения излучения оказывается неравномерной. Применение контактной линзы с относительной низкой газопроницаемостью (в среднем 22-25%) ограничивает доступ кислорода, что может негативно повлиять на результат процедуры. Значительная разница толщины роговицы в отдельных участках распределяет энергию излучения на различной глубине и не позволяет достичь оптимального клинического эффекта.

Еще одним недостатком выполнения процедуры кросслинкинга способами-аналогами является то, что искусственное временное утолщение роговицы не учитывает данные индивидуальной топографической пахиметрии роговицы.

Наиболее близким аналогом изобретения является способ кросслинкинга с использованием мягкой контактной линзы для утолщения роговицы при ее толщине менее 400 мкм, заключающийся в том, что после предварительной дезэпителизации и 30-ти минутного насыщения изоосмолярным раствором, содержащим 0,1% рибофлавина, на последнюю накладывают предварительно насыщенную в том же растворе мягкую контактную линзу без УФ-фильтра, облучение роговицы выполняют по стандартному протоколу при мощности 3 мВт/см^2 - 30 минут (суммарная энергия $5,4 \text{ Дж/см}^2$) [J Refract Surg. 2014 Jun;30(6):366-72. doi: 10.3928/1081597X-20140523-01]. Недостатком данного

способа является то, что при выполнении процедуры кросслинкинга наличие контактной линзы на всей поверхности роговицы ограничивает проникновение кислорода в слои роговицы (проницаемость кислорода - O_2 для данных линз - 22-24%), а также УФ-облучения в глубже лежащие слои роговицы, где ее толщина на периферии значительно выше, чем в вершине конуса. Кроме того наличие иммерсионной среды между контактной линзой и роговицей также задерживает УФ-облучение, и не позволяет контролировать процесс и прогнозировать глубину проникновения излучения. Ограничение доступа кислорода в роговицу и значительная разница толщины роговицы в отдельных участках, временное утолщение роговицы на фиксированное значение (толщину контактной линзы 110-140 мкм) распределяет энергию излучения на различной глубине и не позволяет достичь оптимального клинического эффекта и унифицировать процедуру при различной исходной толщине в отдельных случаях.

Задачей изобретения является разработка способа УФ-кросслинкинга роговицы у пациентов с развитым и далекозашедшим кератоконусом с толщиной роговицы менее 400 мкм с учетом индивидуальных данных топографической пахиметрии и кератотопографии, обеспечивающего необходимый терапевтический эффект.

Техническим результатом изобретения является обеспечение лечебного эффекта и защита глубоких слоев роговицы за счет локального утолщения ее в зоне максимального истончения и распределения излучения на одинаковую глубину по всей поверхности роговицы, обеспечение доступа кислорода к роговице в ходе выполнения процедуры, а также возможность лечения методом кросслинкинга пациентов с тонкой роговицей.

Предлагаемый способ ультрафиолетового кросслинкинга роговицы с учетом топографической пахиметрии у пациентов с развитым и далекозашедшим кератоконусом с толщиной роговицы менее 400 мкм осуществляется следующим образом. Пациенту проводят полное обследование с определением толщины роговицы, проводят оптикокогерентную томографию роговицы, выявляют наиболее тонкий участок роговицы по данным пахиметрической карты пациента, кератотопографию по данным инструментальных исследований с определением площади эктазии. Выявляют наиболее тонкий участок роговицы (апекс конуса) на основании пахиметрической карты и площадь эктазии, требующей временного утолщения. В ходе операции проводят деэпителизацию роговицы в пределах 8,5 мм с целью лучшей оксигенации роговицы и насыщают строму фотосенсибилизатором посредством закапывания 0,1% водного раствора рибофлавина в течение 25 минут, до ее окрашивания в слабожелтый цвет до необходимой степени сатурации. Контактную линзу предварительно насыщают 0,1% водным раствором рибофлавина в течение 10 минут, затем ее трепанируют для получения диска диаметром 3-5 мм толщиной 120 мкм, чтобы покрыть и утолщить самые тонкий и эктазированный участок, в зависимости от исходной площади эктазии. Полученный диск перфорируют многократными уколами при помощи иглы 29Ga для повышения ее газопроницаемости; после чего его накладывают на роговицу глаза так, чтобы центр линзы совпадал с вершиной конуса на основании данных топографической пахиметрии и кератотопографии пациента. После этого проводят облучение роговицы с использованием устройства для ультрафиолетового облучения роговицы глаза «УФалинк Квант» (Россия, рег. удостоверение №РЗН 2019/8172) с длиной волны 365 нм, энергия 5,4 мДж/см², длительность облучения зависит от мощности излучения: 3 мВт/см - 30 минут, 9 мВт/см² - 10 минут, 18 мВт/см² - 5 минут. После процедуры временную контактную линзу удаляют с поверхности глаза, конъюнктивальную полость промывают раствором антибиотика и антисептика. На глаз накладывают мягкую

бандажную контактную линзу.

Контактная линза пропускает ультрафиолетовое излучение так же, как и насыщенная рибофлавином собственная роговица, но при этом искусственно утолщает ее в зоне наибольшего истончения. При этом генерируемое ультрафиолетовое излучение
 5 равномерно проникает на одинаковую глубину в строму по всей поверхности роговицы, вне зависимости от ее толщины, и позволяет избежать вредного воздействия облучения на эндотелиальный слой в зоне ее максимального истончения.

Предлагаемое изобретение иллюстрируется следующими клиническими примерами.

Пример №1. Больной Х., 26 лет, поступил с диагнозом: кератоконус III стадии. Данные
 10 обследования: корригированная острота зрения - 0,2. Величина роговичного астигматизма - 5,6 D, средняя преломляющая сила роговицы - 57,2 дптр, толщина роговицы в апексе - 387 мкм по данным ОКТ, радиус эктазии от апекса - 2 мм. В условиях операционной выполнялось хирургическое вмешательство по предлагаемому способу. После обработки операционного поля, местной анестезии путем закапывания раствора
 15 инокаина проводилась деэпителизация роговицы в пределах 8,5 мм зоны и насыщение стромы роговицы фотосенсибилизатором путем закапывания 0,1% водного раствора рибофлавина в течение 25 минут. Параллельно в стерильной чашке Петри проводится насыщение мягкой контактной линзы 0,1% водным раствором рибофлавина в течение 10 минут, затем при помощи трепана выполняется высекание диска диаметром 4,0 мм
 20 толщиной 120 мкм. Подготовленный диск из мягкой контактной линзы перфорируется иглой 29Ga и накладывается на роговицу так, чтобы центр линзы совпадал с вершиной конуса на основании карты топографической толщины роговицы по персональным данным пахиметрии. Затем выполнялось УФ-облучение роговицы с суммарной энергией 5,4 мДж/см² при мощности 9 мВт/см² в течение 10 минут. В конце операции на глаз
 25 накладывали бандажную контактную линзу. В послеоперационном периоде применялись кортикостероиды и местная антибактериальная терапия.

В послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось. Эпителизация роговицы завершалась на 4-й день, псевдокейс сохранялся около 1 месяца. Через 6 месяцев
 30 плотность эндотелиальных клеток существенно не изменилась, толщина роговицы уменьшилась до 360 мкм, что свидетельствовало о ее компактизации, преломляющая сила роговицы снизилась на 0,6 дптр.

Пример №2. Больной Д., 21 год, поступил с диагнозом: кератоконус IV стадии. Данные обследования: корригированная острота зрения - 0,1. Величина роговичного астигматизма - 4,8 D, средняя преломляющая сила роговицы - 59,6 дптр, толщина
 35 роговицы в апексе - 375 мкм по данным ОКТ, радиус эктазии от апекса - 2,5 мм.

Хирургическое вмешательство выполнялось по предлагаемому способу. Обработка операционного поля раствором Бетадина 10%, анестезия местная раствором инокаина, деэпителизация роговицы проводилась в пределах 8,5 мм зоны, а насыщение стромы роговицы фотосенсибилизатором путем закапывания 0,1% водного раствора
 40 рибофлавина в течение 25 минут. Параллельно в стерильной чашке Петри проводится насыщение мягкой контактной линзы 0,1% водным раствором рибофлавина в течение 10 минут, далее высекание при помощи трепана диска диаметром 3,0 мм и толщиной 120 мкм.

Подготовленный диск из мягкой контактной линзы перфорирован иглой 29Ga и
 45 наложен на роговицу так, чтобы центр линзы совпадал с вершиной конуса на основании карты топографической толщины роговицы по персональным данным пахиметрии. Затем выполнялось УФ-облучение роговицы с суммарной энергией 5,4 мДж/см² при

мощности 3 мВт/см² в течение 30 минут. По окончании операции на глаз накладывали бандажную контактную линзу. В послеоперационном периоде - кортикостероиды и местная антибактериальная терапия.

В послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось. Эпителизация роговицы завершилась на 3-й день, псевдокейс сохранялся около 6 недель. Через 6 месяцев на основании конфокальной микроскопии роговицы плотность эндотелиальных клеток достоверно не снизилась, толщина роговицы существенно не уменьшилась и составила 372 мкм, а преломляющая сила роговицы снизилась на 0,4 дптр.

Пример №3. Больной А., 29 лет, поступил с диагнозом: Правый глаз - кератоконус III стадии. Медленно прогрессирующее течение. При поступлении: скорректированная острота зрения - 0,3. Величина роговичного астигматизма - 3,75 D, средняя преломляющая сила роговицы - 53,8 дптр, минимальная толщина роговицы в апексе (вместе с эпителием) - 396 мкм по данным ОКТ, радиус эктазии от апекса - 3,8 мм.

Операция выполнена по предлагаемому способу. Обработка операционного поля - стандартная (10% раствор Бетадина), анестезия эпibuльбарная - раствором инокаина, деэпителизация роговицы - в пределах 8,5 мм зоны, а насыщение стромы роговицы - закапыванием 0,1% водного раствора рибофлавина в течение 25 минут. Насыщение мягкой контактной линзы 0,1% водным раствором рибофлавина в течение 10 минут, а после формирования из нее диска диаметром 5,0 мм и толщиной 120 мкм при помощи трепана. Подготовленный диск перфорирован иглой 29Ga и наложен на роговицу так, чтобы центр линзы совпадал с вершиной конуса с учетом карты топографической толщины роговицы по персональным данным пахиметрии. Затем выполнялось УФ-облучение роговицы с суммарной энергией 5,4 мДж/см² при мощности 18 мВт/см² в течение 5 минут. В конце операции на глаз накладывали бандажную контактную линзу. В послеоперационном периоде - кортикостероиды и местная антибактериальная терапия.

В послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось. Эпителизация роговицы завершилась на 3-й день, псевдокейс сохранялся около 5 недель. Через 6 месяцев по данным конфокальной микроскопии роговицы плотность эндотелиальных клеток составила 3312 кл/мм², что достоверно не отличалось от предоперационной, толщина роговицы существенно не изменилась, составляя 380 мкм, а преломляющая сила роговицы снизилась на 0,35 дптр.

Предлагаемым методом пролечено 6 пациентов (8 глаз) в возрасте от 21 до 29 лет с диагнозом кератоконус III-IV стадии (по классификации Amsler-Krumeich). Применялись традиционные офтальмологические методы исследования. Кроме этого, были проведены конфокальная биомикроскопия (HRT-III, Heidelberg, Германия), ОКТ (Vizante-OCT, Carl Zeiss, США), кератотопография на аппарате Pentacam (Oculus, Германия).

Ежедневная (7 дней) офтальмоскопия и биомикроскопия не выявила отека или признаков поражения эндотелиального слоя роговицы. Через 6 месяцев отмечалось увеличение скорректированной остроты зрения на 15% ($p < 0,05$). Величина роговичного астигматизма уменьшилась на $1,08 \pm 0,18$ D ($p < 0,05$). Преломляющая сила роговицы уменьшилась на 1,03 дптр, толщина роговицы в апексе составила - 354 мкм (по данным ОКТ). При проведении конфокальной микроскопии, через 1 месяц в передней строме выявлялся незначительный апоптоз кератоцитов, средняя и задняя части стромы сохранялись без изменений, при подсчете плотности эндотелиальных клеток статистически значимой разницы не выявлено. Каких-либо осложнений, связанных с использованием предлагаемого способа защиты, не отмечалось.

(57) Формула изобретения

Способ ультрафиолетового кроссликинга роговицы у пациентов с тонкой роговицей при развитой и далекозашедшей стадиях кератоконуса, включающий дезэпителизацию роговицы, насыщение дезэпителизированной роговицы и мягкой контактной линзы 0,1% водным раствором рибофлавина, накладывание на роговицу насыщенную контактной линзы, последующее ультрафиолетовое облучение суммарной энергией $5,4 \text{ Дж/см}^2$, отличающийся тем, что предварительно проводят оптикокогерентную томографию роговицы, выявляют наиболее тонкий участок роговицы по данным пахиметрической карты пациента, кератотопографию с определением площади эктазии, проводят дезэпителизацию роговицы в 8,5 мм зоне, строму насыщают рибофлавином в течение 25 минут, после этого насыщенную рибофлавином контактную линзу трепанируют для получения диска диаметром 3-5 мм толщиной 120 мкм, который перфорируют, затем диск накладывают на роговицу глаза так, чтобы его центр совпадал с вершиной конуса на основании данных топографической пахиметрии и кератотопографии пациента, а ультрафиолетовое облучение проводят мощностью 3 мВт/см^2 в течение 30 минут, или 9 мВт/см^2 в течение 10 минут, или 18 мВт/см^2 в течение 5 минут.