



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

*Центр рациональной клинической практики*

*Отдел оценки медицинских технологий*

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№ 193 от 19.05.2017 г.*

*1 из 11*

*Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии*

На основании заявки Акционерного общества «Казахский ордена «Знак почета» научно-исследовательский институт глазных болезней» Министерства здравоохранения Республики Казахстан (далее – Заявитель) № 63 от 13.02.2017 года, настоящим произведена экспертиза медицинской технологии **«Кросслинкинг в лечении кератитов и язв роговицы»** на соответствие критериям безопасности, эффективности и качества предложенного метода лечения.

**Объект экспертизы:** новый метод лечения «Кросслинкинг в лечении кератитов и язв роговицы», предложенный Заявителем для применения на территории РК на 18 страницах.

Заявителем были представлены следующие материалы:

- 1) заявка – 2 стр.
- 2) СОП – 14 стр.
- 3) рецензия – 2 стр.

**Методы экспертизы:** анализ соответствия критериям безопасности, эффективности и качества предложенной к рассмотрению медицинской технологии.

**Критерии экспертизы:** клиническая эффективность и безопасность медицинской технологии.

**Содержательная часть:**

Заболевания роговицы в структуре глазной патологии составляют около 35% и являются серьезной медико-социальной проблемой, так как в основном поражают трудоспособное население, приводят к значительному снижению остроты зрения вплоть до полной утраты зрительных функций, к затруднению социальной адаптации и резкому снижению качества жизни пациентов [1, 2].

В Казахстане удельный вес первичной инвалидности от болезней роговицы составляет 13,6%, а среди инвалидов I группы – 17,3% [3].

Язва роговицы в структуре офтальмологических патологий вызывает особенный интерес, поскольку в развитых странах мира она является причиной снижения остроты зрения и слепоты в 6,3%-23,2% больных [4].

Заболевание характеризуется развитием обширного процесса воспаления в роговой оболочке, которое сопровождается появлением язвенных новообразований и гнойного содержимого. Опасность патологии заключается в обширном отторжении и некрозе тканей, что провоцирует существенное снижение зрения, а в особо тяжелых случаях – полную его потерю [5].

Согласно литературным данным, наиболее распространены травматические язвы роговицы (44-89%), а самыми частыми причинами перфораций роговицы являются нейротрофические язвы (43%), бактериальные кератиты (6,7-45%), рецидивирующий герпес (10-56,5%) и иммунные язвы (до 33 %) [6-8].



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 193 от 19.05.2017 г.

2 из 11

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

Кератит – воспаление роговой оболочки глазного яблока в результате воздействия экзогенных (предшествующая травматизация, местное инфицирование) либо эндогенных факторов (общие инфекционные, системные заболевания). Сопровождается такое состояние роговичным синдромом и образованием воспалительного инфильтрата в разных отделах роговицы, характеризующееся многообразной формой, величиной, различной глубиной залегания, цветом, чувствительностью и васкуляризацией.

Несвоевременное и неэффективное лечение кератитов, резистентность к проводимой терапии приводит к нарушению целостности эпителия, боуеновой оболочки, стромы, прогрессированию деструктивного процесса роговицы по глубине проникновения и площади повреждения и развитию такого осложнения, как язва роговицы.

В исходе язв роговицы формируются стойкие глубокие помутнения (бельма), приводящие к резкому снижению зрительных функций, вплоть до полной потери зрения. Кроме того, тотальное бельмо роговицы, являясь грубым косметическим дефектом, ухудшает психо-эмоциональный статус пациента, ограничивая его социально-трудовую сферу, снижая таким образом качество жизни больного.

Неблагоприятное течение язвенного процесса может привести к перфорации глазного яблока, выпадению внутренних оболочек, инфицированию и при отсутствии своевременно принятых мер – к удалению глазного яблока. Следует отметить, что большинство современных исследователей отмечают рост резистентности микроорганизмов ко многим часто применяемым антибактериальным препаратам, а также сдвиг в сторону более агрессивной грамотрицательной микрофлоры. Широкое, нередко бесконтрольное применение различных антибиотиков, кортикостероидных препаратов, анестетиков, нарушение режима и гигиенических норм при ношении контактных линз (в дополнение язвы роговицы акантамебной природы), привело к резкому повышению вирулентности патогенной микрофлоры, понижению сопротивляемости организма, и, как следствие, неблагоприятному течению язвенного процесса и увеличению числа пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении.

С практической точки зрения важным представляется определение исходной степени тяжести заболевания, а также выявление возможных факторов риска возникновения осложнений с целью выбора оптимальной тактики лечения: только медикаментозного либо в сочетании с хирургическим.

Традиционным в лечении язв роговицы является интенсивное медикаментозное лечение с использованием антибактериальных, противовирусных, противовоспалительных, десенсибилизирующих препаратов и слезозаменителей, а



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

*Центр рациональной клинической практики*

*Отдел оценки медицинских технологий*

*Номер экспертизы и дата  
№ 193 от 19.05.2017 г.*

*Страница  
3 из 11*

*Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии*

также средств, улучшающих трофику и регенерацию [9].

К хирургическому лечению, как правило, прибегают при возникновении осложнений в виде десцеметоцеле или перфорации роговицы, которые чаще встречаются при длительном течении и рецидивирующем характере заболевания. При наличии данных осложнений пациентам, как правило, рекомендуется проведение послойной либо сквозной кератопластики с тектонической целью.

В Казахстане в настоящее время, на листе ожидания донорского материала находится около 700 пациентов, более 10 % из которых – больные с хроническим течением язвенного процесса, 1,62% с кератитом и 30,77 % с исходом воспалительных заболеваний роговицы - помутнением.

Однако, даже после трансплантации роговицы с рецидивирующим течением язвенного процесса первичный этиопатогенетический фактор часто приводит к ксерогенному повреждению трансплантата и его лизису, в результате чего пациентам приходится вновь проводить хирургическое вмешательство (повторную кератопластику). Таким образом, ни сквозная, ни послойная кератопластика не является гарантией отсутствия рецидива у данной категории больных [10].

Также, с каждым годом во всем мире, в том числе и в Казахстане, все острее встает проблема дефицита донорского материала, связанная с высокой потребностью населения в операциях по пересадке органов и тканей, а также с религиозными, моральными, юридическими и другими факторами.

Кроме того, несмотря на большое количество существующих на данный момент схем консервативного лечения, они не обеспечивают должного положительного эффекта. Длительность курсов терапевтического лечения, не приводящих к стойкой ремиссии и развитие таких тяжелых осложнений, как перфорация, обосновывают поиск новых методов лечения данной патологии.

Одним из таких методов лечения является роговичный кросслинкинг - новый перспективный метод терапевтического воздействия на роговицу. В 2008 году новая концепция была взята из трансфузионной медицины: сокращение патогенной нагрузки в концентрате тромбоцитов достигается путем обработки концентратов рибофлавином (Vit B2 в качестве хромофора и УФ-А светом). По аналогии, исследовательская группа в Цюрихе, Швейцария, показала, что эта методика может быть также применена в роговичной инфекции человека [11].

Первые разработки коллагенового кросслинкинга роговицы принадлежат группе исследователей Дрезденского Технического Университета в 1990 году. Метод разрабатывался для стабилизации течения кератоконуса с целью максимальной отсрочки сквозной кератопластики [12-17].

Суть метода заключается в воздействии на ткань стромы роговицы



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата  
№ 193 от 19.05.2017 г.

Страница  
4 из 11

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

низкоинтенсивного ультрафиолетового света с длиной волны 375 нм в присутствии фоточувствительной субстанции – рибофлавина (витамина В2), тем самым увеличивается количество свободных радикалов кислорода, которые образуют связи между разрозненными коллагеновыми фибриллами стромы, объединяя их в единую прочную сеть.

**Показанием** к применению данного метода являются следующие нозологии (согласно МКБ-10):

Н 16.0 Язва роговицы

Н16.1 Другие поверхностные кератиты без конъюнктивита

Н16.3 Интерстициальный (стромальный) и глубокий кератит

Н16.4 Неоваскуляризация роговицы

Н16.8 Другие формы кератита

Н16.9 Кератит неуточненный

Н 17.0 рубцы и помутнения роговицы

Н 17.8 другие рубцы и помутнения роговицы

Н 18 другие болезни роговицы

Н18.1 буллезная кератопатия

Н 18.7 другие деформации роговицы

Н 18.8 другие уточненные болезни роговицы

**Противопоказаниями** к данной технологии являются:

Относительные:

- некомпенсированный сахарный диабет, тяжелые формы системных коллагенозов

Абсолютные:

- перфорация/ угроза перфорации роговицы

- толщина роговицы менее 400 мкн в любой зоне

- острые воспалительные заболевания глаза

- острые сосудистые нарушения глаза

- глаукома с некомпенсированным ВГД

**Альтернативные методы:**

Послойная кератопластика

Сквозная кератопластика

**Клиническая эффективность и безопасность**

Для возможности оценки клинической эффективности и безопасности представленного нового метода лечения был проведен поиск литературы в базах данных MEDLINE, Tripdatabase, CADTH, Embase, NICE, The Cochrane Library, HTAI, Clinical Trials. Поиск был проведен по следующим ключевым словам:



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

*Центр рациональной клинической практики*

*Отдел оценки медицинских технологий*

*Номер экспертизы и дата  
№ 193 от 19.05.2017 г.*

*Страница  
5 из 11*

*Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии*

«роговичный кросслинкинг», «кросслинкинг», «фотоактивный рибофлавин», «кератит», «язвы роговицы» («corneal collagen cross linking», «cross linking», «photoactivated riboflavin», «UVA light and riboflavin», «infectious keratitis», «corneal ulcer»). Тип статей: мета-анализ, систематический обзор, РКИ.

В систематическом обзоре кросслинкинг при лечении язвы роговицы проведенном Price MO, Price FW оцениваются фактические данные, касающиеся безопасности и эффективности роговичного кросс-линкинга в качестве дополнения или автономном лечении. В данном обзоре авторы описывают более 30 публикаций с более 200 клиническими случаями при лечении язвы роговицы методом кросслинкинга. Большинство использовали протокол лечения разработанный для кератоконуса в качестве дополнения к антибиотикотерапии для резистентных язв. В данном обзоре отмечаются несколько исследований в которых говорится о возможной перфорации при использовании кросслинкинга при глубоких грибковых инфекциях. Глубина инфильтрата является важным фактором, так как стандартное лечение кросслинкинга является цитотоксическим (для кератоцитов) на глубину примерно 200-300 мкм и 50% энергии поглощается в пределах первых 100 мкм. Данный метод был успешно использован в качестве монотерапии примерно 16 глаз с начальными стадиями бактериального кератита или неглубокими язвами грибкового происхождения. В выводах авторы указывают на необходимость дальнейшей работы по разработке оптимизированных протоколов кросслинкинга для лечения язвы роговицы, а также определения соответствующих условий для использования, а также определения безопасности и эффективности по сравнению со стандартной антибиотикотерапией [18].

В систематическом обзоре роговичный кросс-линкинг при лечении инфекционного кератита проведенном Papaioannou L, Miligkos M, Papathanassiou M было включено двадцать пять исследований (2 рандомизированных контролируемых исследования, 13 серий случаев и 10 отчетов случая) в общей сложности 210 глаз 209 пациентов, из которых 175 глаз подверглись роговичному кроссликингу. Возбудителем служили бактерии, грибы, акантомеба и вирусом простого герпеса в 96, 32, 11, и 2 случаях, соответственно. Коинфекция присутствовала в 13 и неясная этиология была в 21 случаях. Шестнадцать из 175 глаз не получали никаких дополнительных антибиотиков, тогда как 159 прошел процедуру роговичного кросслинкинга в качестве дополнения к антибактериальной терапии. Доля глаз излеченных с применением кросс-линкинга была 87,2% (95% доверительный интервал (ДИ), 81,9- 91,8%). Для бактериального кератита, доля глаз с заживлением составляет 85,7% (95% ДИ, 78,5 -91,7%). В выводах авторы



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№ 193 от 19.05.2017 г.*

*6 из 11*

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

отмечают что кросслинкинг является перспективным в лечении инфекционного кератита, за исключением вирусных инфекций [19].

Bamdad S, Malekhosseini H, Khosravi A провели РКИ по изучению применения роговичного кросслинкинга при лечении бактериальных язв роговицы. В данном исследовании принимали участие тридцать два пациента с диагнозом бактериальный кератит. Все пациенты получали лечение в соответствии со стандартным протоколом. В группе получивших процедуру кросслинкинга эпителий роговицы удаляли и наносили 0,1% растров рибофлавина. Затем роговицу облучают УФ-А (365 нм) с облученности 3 мВт / см в течение 30 минут. Не было выявлено статистически значимых различий между группами в 1 день после процедуры. Средняя продолжительность лечения  $17,2 \pm 4,1$  дня в группе кросслинкинга и  $24,7 \pm 5,5$  дней в контрольной группе. Эпителиальные дефекты были меньше в группе кросслинкинга на 7 день ( $p = 0,001$ ) и на 14 день ( $p = 0,001$ ) после начала лечения. Площадь инфильтратов в группе кросслинкинга была меньше, чем в контрольной группе в обоих днях наблюдения на 7 день ( $p = 0,001$ ) и 14 день ( $p < 0,001$ ) после начала лечения. В выводах авторы отмечают положительный эффект кросслинкинга у пациентов с начальным бактериальным кератитом. В дополнении к ускорению эпителизации, этот метод сокращает курс лечения и может свести к минимуму или устранить необходимость хирургического вмешательства или других серьезных осложнения, такие как перфорация роговицы [20].

**Возможные интраоперационные осложнения** и методы их устранения, профилактики:

- Перфорация роговицы. Профилактика: ультразвуковая кератопахиметрия до операции и интраоперационно. Устранение: мягкая контактная линза при сохранении передней камеры, кератопластика – при опорожнении передней камеры.

- Травматизация зоны лимба. Профилактика: соблюдение центрации путем визуального контроля со стороны хирурга. Устранение: кератопротекторная терапия в послеоперационном периоде.

**Экономическая эффективность**

К сожалению в базах доказательной медицины не было найдено исследований высокого методологического качества по оценке экономической эффективности кросслинкинга. Однако можно сделать вывод что данный методы экономически эффективен так как при его применении сокращается длительность заживления и уменьшается количество назначаемых антибактериальных препаратов.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата  
№ 193 от 19.05.2017 г.

Страница  
7 из 11

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

По данным Заявителя планируемые затраты, необходимые для проведения нового Метода одному пациенту – **275 693,24тг** (расчет на 3 койко-дня стационарного лечения)

№	Наименование затрат	сумма, тг
1	Заработная плата	20 288,18
2	Социальный налог и соц. отчисления	2008,53
3	Питание	10 782,94
4	Мягкий инвентарь	1 257,22
5	Медикаменты и прочие средства мед. назначения	145 234,45
6	Вспомогательные мед.услуги	94 445,00
7	Износ оборудование	687,78
8	Коммунальные услуги	989,14
Итого:		<b>275 693,24</b>

**Условия, требования и возможности для проведения новой технологии в РК:**

По данным заявителя АО «Казахский ордена «Знак почета» научно-исследовательский институт глазных болезней» (свидетельство о государственной регистрации юридического лица 990240009173 / регистрационный номер 105312-1910-АО от 13.08.2010г.) обладает всеми необходимыми условиями и оборудованием для проведения кросслинкинга в лечении кератитов и язв роговицы, а именно:

1) Отделение рефракционной лазерной хирургии.

2) Отделение функциональной диагностики, полностью укомплектованное современным диагностическим оборудованием: современная операционная с соблюдением всех технических требований к лазерному оборудованию.

3) Лазерная система для кросслинкинга LightLink - CXL Регистрационный номер: РК-МТ-7№014330 от 08.04.2015.

4) Перечень расходных материалов и комплектующих к изделию медицинского назначения и медицинской технике – приложение к регистрационному удостоверению РК-МТ-7№014330 от 08.04.2015.



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

*Центр рациональной клинической практики*

*Отдел оценки медицинских технологий*

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№ 193 от 19.05.2017 г.*

*8 из 11*

*Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии*

Заявитель также представил информацию о наличии врачей – офтальмологов, имеющих квалификацию по специальности «Офтальмология» и имеющих знания, навыки и опыт проведения лазерных и микрохирургических операций и прошедшие специализацию по: «Микрохирургия глаза», «Новейшие лазерные технологии в офтальмологии», «Заболевания роговицы. Хирургическое и медикаментозное и лечение».

Имеется положительная рецензия на применение заявляемого метода.

### **Выводы**

Кросслинкинг показан при лечении эктатических заболеваний роговицы, включая кератоконус. Данная технология обеспечивает повышение плотности роговицы, останавливает процесс прогрессирования кератоконуса и позволяет избежать операции по пересадке роговицы. Суть данной технологии заключается в воздействии специально смоделированного и дозированного ультрафиолета А-спектра, индицирующего фотохимическую реакцию ионизации с выделением свободного атомарного кислорода. Атомарный кислород вызывает перекрестное связывание молекул коллагена (каркаса роговицы) в единую трехмерную сеть, что приводит к значительному повышению плотности ткани роговицы.

В последнее время метод кросслинкинга начал успешно применяться ведущими клиниками мира в течении последних лет при лечении кератитов и язв роговицы.

Большинство найденных литературных источников относятся к публикациям результатов исследований, проведенных в течение последних 3-х лет. Многочисленные вмешательства при кератитах и язвах роговицы показывают эффективность и безопасность описанного метода. Однако, многие исследования указывают на то что заявляемый метод может применяться в качестве эффективной адьювантной терапии в лечении тяжелых случаев инфекционных кератитов, связанных с кератомалацией.

Многие исследования рекомендуют процедуру перекрестного сшивания коллагена применять только при рефрактерных к медикаментозной терапии кератитах и язвах роговицы, но никак не в качестве метода первого выбора, так как он обладает цитотоксическим действием.

Перечисленные преимущества кросслинкинга являются наглядными показателями его клинической эффективности и безопасности. Тем не менее, имеется мало свидетельств его экономической эффективности.

Таким образом, на основании всего вышеизложенного можно сделать вывод, что внедрение данной технологии в офтальмологическую практику значительно улучшит результаты лечения кератитов и язв роговицы.





*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

*Центр рациональной клинической практики*

*Отдел оценки медицинских технологий*

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№ 193 от 19.05.2017 г.*

*9 из 11*

*Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии*

**Преимущества метода:**

- безопасность – отсутствует риски, связанные с донорским материалом,
- неинвазивность или малая травматичность – так как операция проводится без вскрытия глазного яблока, в передних слоях стромы. Соответственно исключается риск тяжелых интраоперационных осложнений, связанных с потерей стекловидного тела, нестабильностью внутриглазного давления, инфицированием;
- простота процедуры;
- быстрота выполнения процедуры, отсутствие необходимости в специальной подготовке пациента, премедикации;
- короткий период послеоперационной реабилитации;
- возможность выполнения в амбулаторных условиях
- возможность неоднократного применения при необходимости.

**Заключение:**

Таким образом, **кросслинкинг в лечении** является эффективным методом лечения **кератитов и язв роговицы**. Выполнение кросслинкинга требует наличия специального оборудования и реагентов, включающих в себя прибор для кросслинкинга и фоточувствительную субстанцию раствора рибофлавина.

Медицинская технология **«Кросслинкинг в лечении кератитов и язв роговицы»** является клинически эффективным методом лечения рефрактерных к медикаментозной терапии кератитов и язв роговицы (уровень доказательности - А) с относительно доказанной безопасностью.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Список использованных источников:**

1. Казакова К. А., Фролов М. А., Гончар П.А. Морфологический анализ воздействия излучения лазерного коагулятора 1,44 мкм на роговицу в эксперименте. Здоровье и образование в XXI веке. 2014; 16 (2): 14–18.
2. М.А. Жабрунова, О. А. Захарова, С.А. Новиков, Н.Ю. Белдовская, Е.С. Онищенко. Коллагеновый кросслинкинг: новые возможности в лечении патологии роговицы. Офтальмологические ведомости, том vii № 2 2014; 50-59.
3. G. Weiner. Confronting Corneal Ulcers // Eye net magazine. - July 2012, P.44-52
4. Кобцева В.Ю. Хирургическое лечение эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы: дисс. канд.мед. наук.- Ташкент, 2009. – 250с.
5. Атьков О.Ю., Леонова Е.С. // Планы ведения больных. М С.54-65.
6. Keay L., Edwards K., Naduvilath T., et al. Microbial keratitis predisposing factors and morbidity // Ophthalmology, 2006, v.113, No1, p.109-116.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата  
№ 193 от 19.05.2017 г.

Страница  
10 из 11

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

7.Тарасова Л.Н., Шаимова В.А., Симбирцев А.С. Роль провоспалительных цитокинов в развитии бактериальных кератитов // Вестн. офтальмолог., 2005, №6, с.16-18.

8. Шаимова В.А. Клиникоэтиологические особенности различных типов течения гнойной язвы роговицы // Вестн. офтальмолог., 2002, №1, с.39-41.

9. В.В. Нероев, А.Б. Петухова, Д.Ю.Данилова, К.Е.Селиверстова, Р.А. Гундорова. Кросс-линкинг роговичного коллагена в лечении трофических и бактериальных язв роговицы. Российский медицинский журнал. УДК 617.713-002.44-08, 2013г.

10. Ким А.Э., Оганесян О.Г., Гундорова Р.А., Макаров П.В. Передняя послойная инвертная кератопластика в лечении рецидивирующих язв роговицы. Актуальные проблемы офтальмологии, 2008.

11. [https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical\\_trial/24-s2.0-NCT02717871](https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT02717871)

12. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: Long-term results. J Cataract Refract Surg. 2008; 34:796–801. [PubMed]

13. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: Preliminary results. J Refract Surg. 2008;24:S720–725. [PubMed]

14. Hafezi F. Corneal collagen cross-linking in keratectasia. Eur Ophthalmic Rev. 2009;13:61–64.

15. Kolli S, Aslanides IM. Safety and efficacy of collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Expert Opin Drug Saf. 2010;9:949–957. [PubMed]

16. Gkika M, Labiris G, Kozobolis V. Corneal collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet-A irradiation: A review of clinical and experimental studies. IntOphthalmol. 2011;31:309–319. [PubMed]

17. Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. I. Principles. Ocul Surf. 2013;11:65–74. [PubMed]

18. <https://www.clinicalkey.com/#!/content/medline/2-s2.0-26730652>

19. <https://www.clinicalkey.com/#!/content/medline/2-s2.0-26509768>

20. <https://www.clinicalkey.com/#!/content/medline/2-s2.0-25710507>

Главный специалист отдела ОМТ

Начальник отдела ОМТ

Мауенова Д.К.

Гаитова К.К.