



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

*Центр стандартизации здравоохранения*

*Отдел оценки медицинских технологий и клинических  
протоколов*

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№ 187 от 16.02.2017 г.*

*1 из 1*

*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 роговичного коллагена»** на соответствие критериям безопасности, эффективности и качества предложенного метода лечения.

**Объект экспертизы:** новый метод лечения «Кросслинкинг роговичного коллагена», предложенный Заявителем для применения на территории РК на 19 страницах.

Заявителем были представлены следующие материалы:

- 1) заявка – 3 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:**

Кератоконус — невоспалительное заболевание роговицы, сопровождающееся ее прогрессирующим истончением и возникновением неправильного астигматизма.

Распространенность кератоконуса, по данным разных авторов, составляет от 1 на 500 до 1 на 2000 в общей популяции. Заболевание встречается во всех этнических группах и одинаково распространено среди мужчин и женщин. Манифестируя в пубертатном периоде, заболевание прогрессирует до третьей-четвертой декады жизни, после чего, как правило, наблюдается стабилизация процесса, в 84% случаев начало заболевания приходится на возраст от 20 до 49 лет.

Прогрессирующий кератоконус IV стадии является одной из причин пересадки роговицы в развитых странах. Этиология заболевания остается неизвестной, однако большое значение придается генетическим факторам, причастность которых доказывают семейные случаи заболевания, высокая конкордантность у монозиготных близнецов и частое сочетание с наследственными заболеваниями [1-6].

Снижение содержания отдельных типов коллагена, а также нарушение их соотношения, которое имеет место при дисплазии соединительной ткани, ведет к изменению биомеханических свойств органов и тканей, основу которых составляют коллагеновые волокна [7]. Строма роговицы представлена в основном



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

*Центр стандартизации здравоохранения*

*Отдел оценки медицинских технологий и клинических  
протоколов*

*Номер экспертизы и дата  
№ 187 от 16.02.2017 г.*

*Страница  
2 из 2*

*Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии*

коллагеновыми волокнами, погруженными в гликопротеиновый матрикс. Следовательно, количественные и качественные изменения, происходящие при дисплазиях соединительной ткани, должны оказывать влияние и на ее биомеханические свойства. В роговице пациентов с кератоконусом уменьшено общее количество коллагена, коллагена I и III типов [8]. Изменение ориентации коллагеновых фибрилл, которое ведет к их реорганизации, также изменяет форму и прозрачность роговицы [9,10].

Жесткие газопроницаемые контактные линзы в течение длительного времени были единственным методом лечения начальных стадий кератоконуса. Также применяются использование интрастромальных роговичных колец. Однако эти методы не останавливают прогрессирования заболевания, а лишь являются методами коррекции сопутствующей кератоконусу аметропии. Следует также отметить, что по данным разных авторов от 14 до 75% пациентов не переносят жесткие контактные линзы-из-за раздражения глаз [11]

К хирургическому лечению, как правило, прибегают при возникновении осложнений в виде десцеметоцеле или перфорации роговицы, которые чаще встречаются при прогрессирующем кератоконусе IV стадии с истончением роговицы, острым кератоконусе. При наличии данных осложнений пациентам, как правило, рекомендуется проведение кератопластики.

В Казахстане в настоящее время, на листе ожидания донорского материала находится около 700 пациентов. При этом, следует отметить, что 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.

Роговичный кросслинкинг - новый перспективный метод терапевтического воздействия на роговицу.

Суть метода кросслинкинг заключается в укреплении роговицы и стабилизации кератоконуса при помощи специального излучения. В ходе такого лечения между коллагеновыми волокнами, формирующими структурный каркас роговицы, возникают дополнительные химические связи, которые усиливают механическую плотность всей роговицы. Благодаря этому образуются новые волокна роговицы, перекрещивающиеся между собой. Роговица становится более плотной и может удерживать свою форму, предотвращая дальнейшее прогрессирование кератоконуса [12].



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

**Центр стандартизации здравоохранения**

**Отдел оценки медицинских технологий и клинических  
протоколов**

Номер экспертизы и дата  
№ 187 от 16.02.2017 г.

Страница  
3 из 3

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

Выполнение кросслинкинга требует наличия специального оборудования и реагентов. Предварительно с роговицы снимается самый поверхностный слой — эпителий. Затем в течение 30 минут на роговицу закапывается раствор рибофлавина, с интервалом в 5–10 минут. Далее (после контроля за тем, насколько хорошо препарат проник в толщу роговицы), манипуляции повторяются и на этот раз с одновременным облучением ультрафиолетовыми лучами А-спектра.

По окончании процедуры на глаз надевается защитная мягкая контактная линза, которая предохраняет от неприятных ощущений, связанных с нарушением целостности эпителиального слоя. В этот день пациенту назначаются обезболивающие и противовоспалительные препараты. На следующий день проводится контрольный осмотр, ещё через день снимается защитная линза. После этого пациент периодически приходит на контрольные осмотры, а врач наблюдает за динамикой его состояния [13].

**Показанием** к проведению кросслинкинга является наличие кератоконуса.

**Противопоказаниями** к данной технологии являются:

Относительные:

- некомпенсированный сахарный диабет, тяжелые формы системных коллагенозов, недавний (до 3 месяцев) кросслиндинг на парном глазу, возраст пациентов моложе 18 лет

Абсолютные:

- перфорация/ угроза перфорации роговицы
- толщина роговицы менее 400 мкм в любой зоне
- острые воспалительные заболевания глаза
- острые сосудистые нарушения глаза
- глаукома с некомпенсированным ВГД

### **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: «кератоконус», «кросслиндинг», «коллаген» («keratoconus», «cross linking», «collagen»). Тип статей: мета-анализ, систематический обзор, РКИ.

По запросу «Corneal cross linking» было найдено 4 мета-анализа, 1 систематический обзор и 34 РКИ. Учитывая наличие исследований высокого



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

**Центр стандартизации здравоохранения**

**Отдел оценки медицинских технологий и клинических  
протоколов**

Номер экспертизы и дата  
№ 187 от 16.02.2017 г.

Страница  
4 из 4

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

методологического качества по данной технологии, в этом обзоре акцент будет сделан на результатах систематических обзоров и мета-анализов.

*Zohar Meiri, Shay Keren, Amir Rosenblatt, Tal Sarig, Liat Shenhav and David Varssano* проанализировали исследования посвященные оценке эффективности роговичного кросслинкинга при лечении кератоконуса. Анализ клинической эффективности проводился по 4 основным критериям: острота зрения, топография роговицы, рефракция, внутриглазное давление. Спустя три месяца после проведения процедура наблюдалось повышение остроты зрения. Также наблюдалось улучшение топографии роговицы спустя 12-24 месяца после вмешательства. Плотность эндотелиальных клеток уменьшилась на 225 клеток на квадратный миллиметр в течение первых 3-х месяцев, а затем возвратилась к нормальным значениям. Не наблюдалось никаких изменений в показателях внутриглазного давления. В выводах авторы отмечают что кросслинкинг является безопасным и эффективным методом лечения кератоконуса [14].

*Craig JA, Mahon J, Yellowlees A, Barata T, Glanville J, Arber M, Mandava L, Powell J, Figueiredo F.* проанализировали исследования, посвященные фотохимическому кросслинкингу коллагена роговицы с использованием рибофлавина и ультрафиолетового излучения для лечения пациентов с кератэктазией с позиции клинической эффективности и безопасности. В данный обзор были включены 8 публикаций по 4 РКИ и 49 небольшим когортным исследованиям. Анализ клинической эффективности проводился по 4 основным критериям: острота зрения, топография роговицы, рефракция, включая астигматизм, и толщина роговицы в центральной зоне. Год спустя проведения вмешательства отмечалось статистически значимое улучшение по всем 4 категориям исходов. Типичные побочные эффекты (безопасность) включали в себя: болевой синдром, отек и помутнение роговицы, которые, однако, регрессировали в течение нескольких дней с момента выполнения манипуляции. Единственным недостатком, имеющимся на текущий момент, является отсутствие сведений относительно продолжительности положительных изменений и долгосрочной эффективности данной технологии с точки зрения замедления прогрессирования кератоконуса и устранения потребности в кератопластике [15].

*Li J, Ji P, Lin X* объединили ряд РКИ, посвященных оценке клинической эффективности кросслинкинга в лечении кератоконуса с позиций кератотопографии, остроты зрения и рефракции. По данным авторов, отмечалось значительное снижение среднего, максимального и минимального значения кератометрии в сравнении с контрольной группой (WMD = -1.65; 95% ДИ: -2.51 до -



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

**Центр стандартизации здравоохранения**

**Отдел оценки медицинских технологий и клинических  
протоколов**

Номер экспертизы и дата  
№ 187 от 16.02.2017 г.

Страница  
5 из 5

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

0.80;  $P < 0.00001$ ; WMD = -2.05; 95% ДИ: -3.10 до -1.00;  $P < 0.00001$ ; WMD = -1.94; 95% ДИ: -2.63 до -1.26;  $P < 0.00001$ ; соответственно). Острота зрения с полной коррекцией в группе, подвергшейся кросслинкингу, также значительно улучшилась (WMD = -0.10; 95% ДИ: -0.15 до -0.05;  $P < 0.00001$ ), в то время как динамика некоррегированной остроты зрения не была статистически значимой. Анализ чувствительности показал, что потребность в цилиндрической коррекции значительно снизилась среди пациентов, подвергнутых кросслинкингу, в сравнении с контрольной группой (WMD = -0.388; 95% ДИ: -0.757 до -0.019;  $P = 0.04$ ). В то же время, изменения толщины роговицы в центральной зоне и внутриглазного давления не были статистически значимы. Авторы данного мета-анализа приходят к схожему заключению о необходимости проведения долгосрочных исследований, посвященных отдаленным исходам кросслинкинга в лечении кератоконуса [16].

Chunyu T, Xiujun P, Zhengjun F, Xia Z, Feihu Z. провели мета-анализ с целью оценки клинической эффективности кросслинкинга роговицы в лечении прогрессирующего кератоконуса. Показателями первичного исхода стали некоррегированная острота зрения, острота зрения с полной коррекцией, топография роговицы и толщина роговицы до проведения данной технологии, а также на сроках 1, 3, 6 и 12 месяцев с момента проведения манипуляции. Всего в анализ были включены данные 1171 пациента (1557 глаз). Авторы делают вывод о том, что кросслинкинг является эффективной процедурой приостановления прогрессирования кератоконуса на сроке до 12 месяцев, при соблюдении необходимых условий. Однако требуется проведение дополнительных исследований для вынесения объективного суждения об отдаленных результатах [17].

В систематический обзор Sorkin N и Varssano D. были включены исследования, оценивающие качество жизни пациентов после проведения кросслинкинга, в числе прочего. По данным авторов, отмечалось значительное улучшение качества жизни по данным специализированного опросника для оценки качества жизни в офтальмологической практике. На сроке 3 лет с момента проведения вмешательства особое улучшение затрагивало домены «психическое здоровье», «вождение автомобиля» и «зависимость». С точки зрения безопасности данной технологии, отмечается ряд побочных эффектов, включающих в себя: инфекционные заболевания роговицы, снижение чувствительности роговицы с последующим восстановлением спустя полгода после проведения вмешательства, значительное снижение количества жизнеспособных лимбальных эпителиальных клеток (по данным исследований *in vitro*), образование стерильных инфильтратов и помутнения



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

**Центр стандартизации здравоохранения**

**Отдел оценки медицинских технологий и клинических  
протоколов**

Номер экспертизы и дата  
№ 187 от 16.02.2017 г.

Страница  
6 из 6

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

роговицы, персистирующих на сроке до 6-12 месяцев с момента проведения вмешательства, токсическое влияние на эндотелий и истончение роговицы [17].

В РКИ *Soeters N, Wisse RP, Godefrooij DA, Imhof SM, Tahzib NG* сравнивался трансэпителиальный кросслинкинг с традиционным (связанным с удалением эпителия роговицы). Трансэпителиальный кросс-линкинг проводился с нанесением раствора Рикролина ТЕ на 35 глазах. Показателем исхода служила стабилизация кератоконуса спустя один год после вмешательства, которая оценивалась, как максимальное повышение индекса кератометрии, не превышающее 1 Диоптрии. Авторы делают вывод, что не смотря на тот факт, что трансэпителиальный кросслинкинг является более безопасной процедурой по сравнению с традиционным, у 23% пациентов отмечалось прогрессирование кератоконуса на сроках 1 года с момента проведения вмешательства. По этой причине, делается вывод о нецелесообразности замены традиционной технологии кросслинкинга трансэпителиальной [19].

*McAnena L., Doyle F., O'Keefe M.* проанализировали исследования посвященные применению кросслинкинга в педиатрической практике. В данный обзор были включены 13 работ, опубликованных в 2011-2014 годах. Всего в анализ были включены 401 пациент (490 глаз), средний возраст пациентов 15,25 ( $\pm 1,5$ ) лет. Исследование показало значительное улучшение остроты зрения без коррекции. В выводах авторы указывают что кросслинкинг может быть эффективным при остановке прогрессирования кератоконуса у педиатрических больных в течение 1 года. Тем не менее, необходимы более крупные, более долгосрочные исследования для определения ее эффективности [20].

Вместе с этим, роговичный кросслинкинг включен в рекомендации The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2013) в лечении кератоконуса [21].

В апреле 2016 года кросслинкинг роговичного коллагена получил одобрение FDA (США).

### **Экономическая эффективность**

К сожалению в базах доказательной медицины не было найдено исследований высокого методологического качества по оценке экономической эффективности кросслинкинга, но был найден отчет по оценке медицинской технологии, выполненный в Швеции, авторы которого делают вывод о том, что выполнение кросс-линкинга при кератоконусе снижает прямые расходы на систему здравоохранения за счет уменьшения потребности в кератопластике [22].

Вместе с этим, *Salmon H.A., Chalk D., Stein K., Frost N.A.* в своем исследовании «Рентабельность применения кросслинкинга в лечении кератоконуса в



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

**Центр стандартизации здравоохранения**

**Отдел оценки медицинских технологий и клинических  
протоколов**

Номер экспертизы и дата  
№ 187 от 16.02.2017 г.

Страница  
7 из 7

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

Великобритании» построили модель Маркова. В результатах авторы указывают что применение кросслинкинга является более экономически эффективным по сравнению со стандартным лечением в 85% моделирования при пороге готовности платить от 30 000 £ за QALY [23].

По данным Заявителя проведения одной операции «Кросслиндинг роговичного коллагена» в Акционерном обществе «Казахский ордена «Знак почета» научно-исследовательский институт глазных болезней» для одного пациента составляет 275 693, 24 тенге.

В настоящее время при запущенных стадиях кератоконуса применяют кератопластику, стоимость которой на сегодняшний день составляет 333 686 тенге.

**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 роговичного коллагена, а именно:

1) Отделение рефракционной лазерной хирургии.

2) Операции выполняются врачами-офтальмологами, имеющими квалификацию по специальности «Офтальмология» и имеющими знания, навыки и опыт проведения лазерных и микрохирургических операций.

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

4) Лазерная система для роговичного 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.

Имеется положительная рецензия на применение заявляемого метода.

**Выводы**

Кросслиндинг 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



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

**Центр стандартизации здравоохранения**

**Отдел оценки медицинских технологий и клинических  
протоколов**

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 187 от 16.02.2017 г.

8 из 8

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

воздействию 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.

Метод кросслинкинга успешно применяется ведущими клиниками мира в течении последних десяти лет. Большинство найденных литературных источников относятся к публикациям результатов исследований, проведенных в течение последних 5 лет. Многочисленные вмешательства при кератоконусе, проводимые в ведущих офтальмохирургических центрах мира, показывают высокую эффективность и безопасность описанного метода. Исследования *in vitro* показали, что жёсткость роговицы после процедуры увеличивается на 328,9%. После проведения кросслинкинга процесс уплотнения роговицы включается сразу и развивается на протяжении более 2-х лет. За счет нарастания плотности роговицы несколько изменяется и её конфигурация. При этом степень астигматизма уменьшается, а острота зрения и качество жизни повышаются.

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 кератоконуса.

**Преимущества метода:**

- является малоинвазивным, простым методом лечения кератоконуса;
- обеспечивает стабилизацию процесса на срок, по крайней мере, одного года;
- уменьшает потребность в проведении кератопластики, которая являлась основным методом хирургического лечения кератоконуса до появления кросслинкинга.

**Недостатки метода:**

- не может применяться у пациентов с малой толщиной роговицы (до 400 микрон);
- имеет ограничения при сопутствующей глазной и системной патологии.

**Заключение:**





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

**Центр стандартизации здравоохранения**

**Отдел оценки медицинских технологий и клинических  
протоколов**

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 187 от 16.02.2017 г.

9 из 9

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

Таким образом, кросслинкинг является эффективным и безопасным методом лечения кератоконуса. Выполнение кросслинкинга требует наличия специального оборудования и реагентов, включающих в себя прибор для кросслинкинга и фоточувствительную субстанцию раствора рибофлавина.

Медицинская технология «Кросслинкинг роговичного коллагена» является безопасным методом с доказанной клинической эффективностью (уровень доказательности А).

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Список использованных источников:**

1. Rabinowitz Y. S. Keratoconus. Surv. Ophthalmol. 1998; 4: 297-319.
2. Romero-Jimenez M., Santodomingo-Rubido J., Wolffsohn J. S. Keratoconus: a review. Cont. Lens Anterior Eye. 2010; 4: 157-166.
3. Grigorjan A. V., Toropygin S. G., Chashina E. S. [The etiology and pathogenesis of cornea ectasia. A review]. Etiologija i patogenez razlichnyh form jektazij rogovicy [Cataract & Refractive Surgery]. *Kataraktalnaja i refrakcionaja khirurgia*. 2012; 12: 11-14. (in Russ.).
4. Kasparova E. A. [Current conception of etiology and pathogenesis of keratoconus]. Sovremennye predstavlenija ob etiologii i patogeneze keratokonusa [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii*. 2002; 3: 50-53. (in Russ.).
5. Kadurina T. N. [Cardiovascular disorders in children with various hereditary connective tissue diseases]. Porazheniya serdechno-sosudistoy sistemy u detey s razlichnymi variantami nasledstvennykh bolezney soedinitel'noy tkani. [Annals of Aritmology]. *Vestnik aritmologii*. 2000; 18: 87. (in Russ.).
6. Dementev D. D. [Cornea pathology. Diagnosis and treatment. Theory and clinical practice.] *Patologija rogovicy. Diagnostika i lechenie. Teoria i praktika*. Moscow: Premium Vizhn; 2013. (in Russ.).
7. Shilyaev R. R., Shal'nova S. N. [Connective tissue dysplasia and its relation with internal organ pathology in children and adults]. Displasia soedinitel'noj tkani i ejo svjaz s patologiej vnutrenikh organov u detej i vzroslykh [Current Pediatrics]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2003; 5: 61-67. (in Russ.).
8. Blochberger T. C., Vergnes J. P., Hempel J., Hassell J. R. cDNA to chick lumican (corneal keratan sulfate proteoglycan) reveals homology to the small interstitial proteoglycan gene family and expression in muscle and intestine. *J. Biol. Chem.* 1992; 267: 347-352.



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

**Центр стандартизации здравоохранения**

**Отдел оценки медицинских технологий и клинических  
протоколов**

Номер экспертизы и дата  
№ 187 от 16.02.2017 г.

Страница  
10 из 10

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

9. Abalain J. H., Dossou H., Colin J., Floch H. H. Levels of collagen degradation products (telopeptides) in the tear film of patients with keratoconus. *Cornea*. 2000; 19: 474-476.

10. Kenney M. C., Nesburn A. B., Burgeson R. E. Abnormalities of the extracellular matrix in keratoconus corneas. *Cornea*. 1997; 16: 345-351.

11. Пенкина А.В. Комбинированное лечение кератоконуса: фемтолазерная имплантация интрастромальных роговичных сегментов в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07. - Москва, 2012. - 146 с.

12. W. Boxer, B.S. Corneal Collagen Crosslinking With Riboflavin // *J. Cataract and Refractive Surgery Today*. — 2005.

13. Wollensak G., Spoerl E., Seiler Th. Riboflavin/Ultraviolet-A Induced Collagen Crosslinking for the Treatment of Keratoconus // *Am. J. Ophthalmol.* — 2003. — Vol. 135. — P 620-627.

14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26751990>

15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24999102>

16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25985208>

17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25007895>

18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24751584>

19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25703475>

20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27678078>

21. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg466/chapter/About-this-guidance>

22. Stenevi U, Claesson M, Holmberg Y, Liljegren A, Toftgard A, Wonneberger W, Jivegard L, Samuelsson O. Corneal crosslinking in keratoconus. Gothenburg: The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA Centrum). HTA-rapport 2011:38.2011.

23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26315704>

Главный специалист отдела ОМТ и КП

Мауенова Д.К.

Начальник отдела ОМТ и КП

Ташпагамбетова Н.А.

Руководитель Центра  
стандартизации здравоохранения

Мусабекова Д.Д.