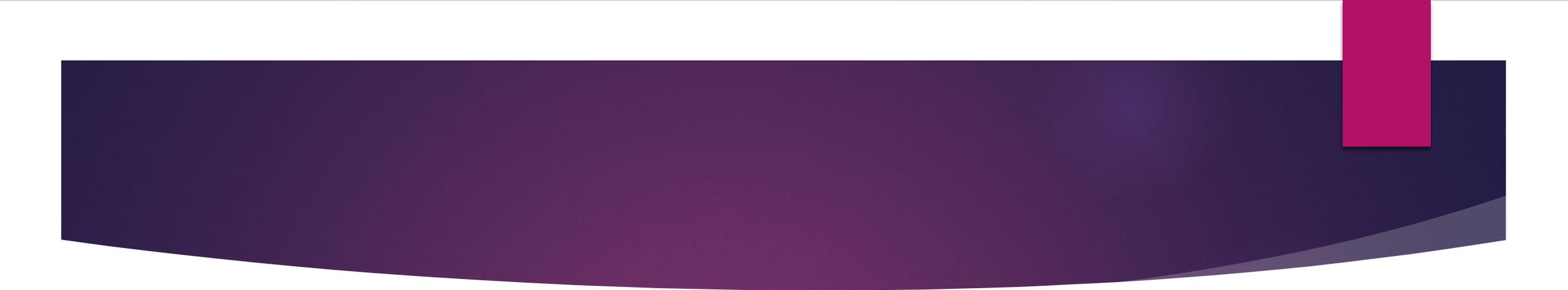


# Ревматоидный артрит

БЕКБУЛАТОВА АЛЬМИРА

- 
- ▶ Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов.

# Классификация

- ▶ Особые клинические формы ревматоидного артрита ◊ синдром Фелти (M05.0):
- ▶ ◊ болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (M06.1).
- ▶ ◻ Ревматоидный артрит вероятный (M05.9, M06.4, M06.9).
- ▶ Клиническая стадия:
  - ▶ ◻ Очень ранняя стадия: длительность болезни < 6 мес..
  - ▶ ◻ Ранняя стадия: длительность болезни 6 мес–1 год.
  - ▶ ◻ Развернутая стадия: длительность болезни > 1 года при наличии типичной симптоматики РА.
  - ▶ ◻ Поздняя стадия: длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкция мелких (III–IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений.
- ▶ Степень активности болезни:
  - ▶ ◻ 0 – ремиссия (DAS28 < 2,6).
  - ▶ ◻ низкая (DAS28 = 2,6–3,2).
  - ▶ ◻ II – средняя (DAS28 = 3,3–5,1).
  - ▶ ◻ III – высокая (DAS28 > 5,1).

▶ Внесуставные (системные) признаки:

▶  Ревматоидные узелки.

▶  Кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит). Нейропатия (мононеврит, полинейропатия).

▶  Плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной).

▶  Синдром Шегрена.

▶  Поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки).

▶ Инструментальная характеристика.

▶ Наличие или отсутствие эрозий [по данным рентгенографии, магнитнорезонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ)]: неэрозивный; эрозивный.

▶ Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру):

▶  I – околосуставной остеопороз;

▶  II – околосуставной остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии;

▶  III – признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах;

▶  IV – признаки предыдущих стадии + костный анкилоз.

- ▶ Функциональный класс (ФК):
- ▶ I класс – полностью сохранены возможности самообслуживания, занятием непрофессиональной и профессиональной деятельностью.
- ▶ II класс – сохранены возможности самообслуживания, занятием непрофессиональной, ограничены возможности занятием профессиональной деятельностью.
- ▶ III класс – сохранены возможности самообслуживания, ограничены возможности занятием непрофессиональной и профессиональной деятельностью.
- ▶ IV класс – ограничены возможности самообслуживания занятием непрофессиональной и профессиональной деятельностью.

- ▶ Осложнения:
- ▶  Вторичный системный амилоидоз.  Вторичный остеоартроз
- ▶  Остеопороз (системный)
- ▶  Остеонекроз
- ▶  Туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов).
- ▶  Подвывих в атлanto-аксиальном суставе, в т.ч. с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника
- ▶  Атеросклероз

## ▶ ОСОБЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

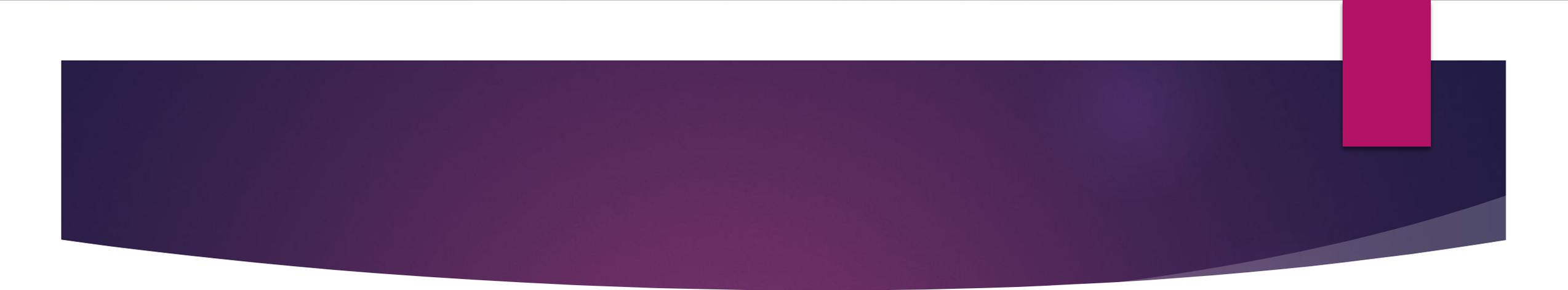
- ▶ □ Синдром Фелти — симптомокомплекс, включающий тяжёлое деструктивное поражение суставов с стойкой лейкопенией с нейтропенией, тромбоцитопенией, спленомегалией; системными внесуставными проявлениями (ревматоидными узелками, полинейропатией, хроническими трофическими язвами голеней, лёгочным фиброзом, синдром Шегрена), высоким риском инфекционно-воспалительных осложнений.
- ▶ □ Болезнь Стилла взрослых — своеобразная форма РА, характеризующееся тяжелым, быстро прогрессирующим суставным синдромом в сочетании с генерализованной лимфаденопатией, макулопапулёзной сыпью, высокой лабораторной активностью, значительным похуданием, длительной лихорадкой ремиттирующего, интермиттирующего или септического характера, серонегативностью по РФ и АНФ.

- ▶ Показания для госпитализации:
- ▶  Уточнение диагноза и оценка прогноза
- ▶  Подбор БПВП в начале и на всем протяжении болезни.
- ▶  РА суставно-висцеральная форма высокой степени активности, обострение заболевания.
- ▶  Развитие интеркуррентной инфекции, септического артрита или других тяжёлых осложнений болезни или лекарственной терапии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ДО ПЛАНОВОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

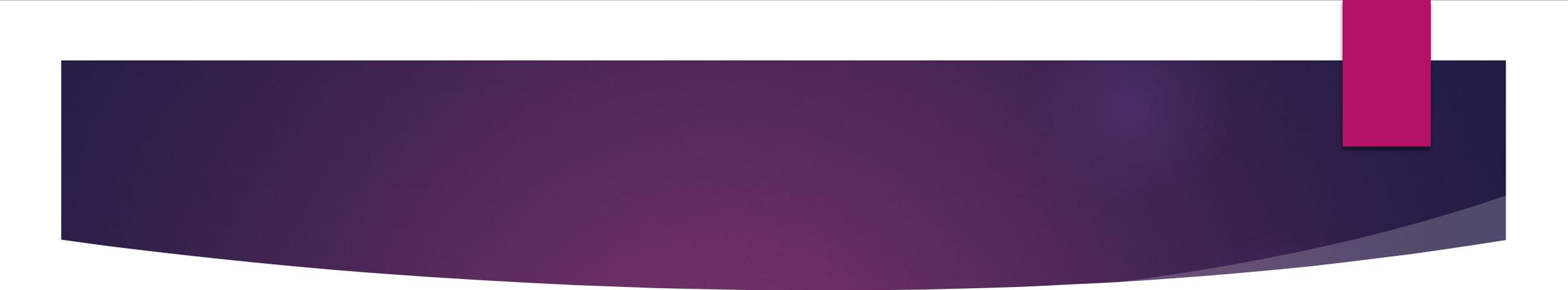
- ▶ Лабораторные тесты.
- ▶  общий анализ крови,
- ▶  общий анализ мочи;
- ▶  микрореакция
- ▶  анализ кала на скрытую кровь;
- ▶  активность печеночных ферментов (АЛТ, АСТ),
- ▶  содержания креатинина, мочевины, общего белка, глюкозы, билирубина, холестерина;
- ▶  содержание С-реактивного белка (С-РБ), ревматоидного фактора,
- ▶  антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП);
- ▶  при первичном установлении диагноза – ИФА на ЗППП (хламидии, гонорею, трихомонады), при положительном результате требуется предварительная санация очага инфекции до госпитализации.

- ▶ Инструментальное обследование:
- ▶ □ рентгенография ОГК; ФЛГ;ЭКГ.
- ▶ □ рентгенография кистей рук - ежегодно,
- ▶ □ рентгенография костей таза (выявление асептического некроза головки бедренной кости) и остальных суставов – по показаниям;
- ▶ □ ФГДС;
- ▶ □ УЗИ органов брюшной полости.

- 
- ▶ Перечень дополнительных диагностических мероприятий (по показаниям):
    - ▶  маркеры вируса гепатита В, С и ВИЧ;  суточная протеинурия;
    - ▶  ЭХО-КГ;
    - ▶  биопсия на амилоидоз;
    - ▶  КТ грудного сегмента

- ▶ Перечень основных диагностических мероприятий в стационаре
- ▶  ОАК, развернутый с тромбоцитами
- ▶  Коагулограмма
- ▶  СРБ, РФ, АЦЦП, белковые фракции, креатинин, триглицериды, липопротеиды,
- ▶ АЛТ, АСТ, тимоловая проба
- ▶  ЭхоКГ
- ▶  УЗИ органов брюшной полости и почек
- ▶  Р-графия кистей

- ▶ Перечень дополнительных диагностических мероприятий в стационаре
- ▶  ФГДС по показаниям
- ▶  R-графия костей таза и других суставов – по показаниям  R-графия ОГК – по показаниям
- ▶  Анализ мочи по Нечипоренко – по показаниям
- ▶  Денситометрия по показаниям
- ▶  Определение Са, щелочной фосфатазы
- ▶  Кал на скрытую кровь
- ▶  УЗИ суставов – по показаниям
- ▶  Консультация узких специалистов – по показаниям
- ▶  Анализ синовиальной жидкости

- 
- ▶ Диагностические критерии РА. Для постановки диагноза РА, ревматолог должен использовать критерии Американской лиги ревматологов (1997).

# Критерии Американской лиги ревматологов (1997)

- ▶ 1. Утренняя скованность — скованность по утрам в области суставов или околосуставных тканей, сохраняющаяся не менее 1 час, существующая в течение 6 недель.
- ▶ 2. Артрит 3 или более суставов — припухание периартикулярных мягких тканей или наличие жидкости в полости сустава, установленные врачом по крайней мере в 3 суставах.
- ▶ 3. Артрит суставов кистей – припухлость по крайней мере одной из следующих групп суставов: лучезапястных, плюсне-фаланговых и проксимальных межфаланговых.
- ▶ 4. Симметричный артрит — двустороннее поражение суставов (пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, плюснефаланговых).

- ▶ 5. Ревматоидные узелки — подкожные узелки (установленные врачом), локализующиеся преимущественно на выступающих участках тела, разгибательных поверхностях или в околоуставных областях (на разгибательной поверхности предплечья, вблизи локтевого сустава, в области других суставов).
- ▶ 6. РФ — обнаружение повышенных титров в сыворотке крови любым стандартизованным методом.
- ▶ 7. Рентгенологические изменения, типичные для РА: эрозии или околоуставной остеопороз, декальцификация кости (кисты), локализующиеся в лучезапястных суставах, суставах кистей и наиболее выраженные в клинически поражённых суставах.

# Немедикаментозное лечение

- ▶ Избегать факторов, которые потенциально могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.).
- ▶ • Отказ от курения и приёма алкоголя
- ▶ ♦ курение может играть роль в развитии и прогрессировании РА

▶ ◆ выявлена ассоциация между количеством выкуриваемых сигарет и позитивностью по РФ, эрозивными изменениями в суставах и появлением ревматоидных узелков, а также поражением лёгких (у мужчин).

▶ • Поддержание идеальной массы тела.

▶ • Сбалансированная диета, включающая продукты с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (рыбий жир, оливковое масло и др.), фрукты, овощи

▶ ◆ потенциально подавляет воспаление

▶ ◆ снижает риск сердечно-сосудистых осложнений.

▶ • Обучение пациентов (изменение стереотипа двигательной активности и др.)

▶ • Лечебная физкультура (1-2 раза в неделю)

▶ • Физиотерапия: тепловые или холодовые процедуры, ультразвук,

▶ лазеротерапия (при умеренной активности РА)

▶ • Ортопедическое пособие (профилактика и коррекция типичных

▶ деформаций суставов и нестабильности шейного отдела позвоночника)

# Медикаментозное лечение

- ▶ Для уменьшения болей в суставах всем пациентам назначают НПВП
- ▶ ◆ НПВП оказывают хороший симптоматический (анальгетический) эффект ◆ НПВП не влияют на прогрессирование деструкции суставов
- ▶ • Лечение РА основано на применении БПВП
- ▶ • Лечение РА с использованием БПВП следует начинать как можно раньше, желательно в пределах 3 мес от момента появления симптомов болезни
- ▶ ◆ раннее начало лечения БПВП способствует улучшению функции и замедлению прогрессирования деструкции суставов
- ▶ ◆ «позднее» назначение БПВП (через 3-6 мес от начала болезни) ассоциируется со снижением эффективности монотерапии БПВП
- ▶ ◆ чем больше длительность болезни, тем ниже эффективность БПВП.
- ▶ • Эффективность терапии следует оценивать стандартизованными методами

- ▶ Рекомендуемые дозы НПВП: лорноксикам 8мг. 16 мг/сут в 2 приема, диклофенак 75-150 мг/сут в 2 приема; ибупрофен 1200-2400 мг/сут в 3-4 приема; индометацин 50-200 мг/сут в 2-4 приема (макс. 200 мг); кетопрофен 100-400 мг/сут в 3-4 приема; ацеклофенак 200 мг в 2 приема; мелоксикам 7,5-15 мг/сут в 1 прием; пироксикам 20 – 20 мг/сут в 1 прием; эторикоксиб 120 – 240 мг/сут в 1-2 приема; этодолак 600 – 1200 мг/сут в 3 – 4 приема.

**Таблица №2.** Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими НПВП

<b>Базовое исследование</b>	<b>В процессе лечения</b>
Общий анализ крови, креатинин, АСТ, АЛТ	Общий анализ крови 1 раз в год. Печёночные пробы, креатинин (по мере необходимости)
При наличии факторов риска гастроэнтерологических побочных эффектов: обследование на наличие инфекции <i>H. pylori</i> , гастроскопия	«Чёрный» стул, диспепсия, тошнота/рвота, боли в животе, отёки, затруднение дыхания

- *Примечание.* При лечении диклофенаком концентрации аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы следует определять через 8 нед после начала лечения. При совместном приёме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) сывороточный креатинин необходимо определять каждые 3 нед.

# Глюкокортикоиды

- ▶ Показания для назначения низких доз ГК:
- ▶ • Подавление воспаления суставов до начала действия БПВП.
- ▶ • Подавление воспаления суставов при обострении заболевания или развития осложнений терапии БПВП.
- ▶ • Неэффективность НПВП и БПВП.
- ▶ • Противопоказания к назначению НПВП (например, у лиц пожилого возраста с «язвенным» анамнезом и/или нарушением функции почек). • Достижение ремиссии при некоторых вариантах РА (например, при серонегативном РА у лиц пожилого возраста, напоминающем ревматическую полимиалгию).

- ▶ Пульс-терапия ГК (Метилпреднизолон 250 мг):
- ▶ тяжёлые системные проявления РА в дозе 1000 мг-3000 мг на курс.
- ▶ • применяется у пациентов с тяжёлыми системными проявлениями РА
- ▶ • иногда позволяет достигнуть быстрого (в течение 24 ч), но кратковременного подавления активности воспаления суставов
- ▶ • поскольку положительное влияние пульс-терапии ГК на прогрессирование деструкции суставов и прогноз не доказано, применение (без особых показаний) не рекомендуется.

**Таблица №3.** Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими глюкокортикоиды

<b>Побочные эффекты, требующие наблюдения</b>	<b>Обследования до назначения терапии</b>	<b>Наблюдение в динамике</b>	<b>Лабораторное обследование</b>
Артериальная гипертензия, гипергликемия	АД, денситометрия у больных с высоким риском остеопороза	АД каждый визит, полиурия, полидипсия, отёки, одышка, нарушения зрения, ожирение	Определение глюкозы в моче и липидов в сыворотке 1 раз в год

# Метотрексат

- ▶ Метотрексат назначают 1 раз в неделю (перорально или парентерально); более
- ▶ частый приём может привести к развитию острых и хронических токсических
- ▶ реакций.
- ▶ • Дробный приём с 12-часовым интервалом (в утренние и вечерние часы).

- ▶ Начальная доза метотрексата 7,5 мг/нед, а у лиц пожилого возраста и с нарушением функции почек 5 мг/нед.
- ▶ ♦ Не назначать пациентам с почечной недостаточностью
- ▶ ♦ Не назначать пациентам с тяжёлым поражением лёгких.
- ▶ • Эффективность и токсичность оценивают примерно через 4 нед; при нормальной переносимости дозу метотрексата увеличивают на 2,5-5 мг в неделю.
- ▶ • Клиническая эффективность метотрексата имеет зависимость от дозы в диапазоне от 7,5 до 25 мг/нед. Приём в дозе более 25-30 мг/нед

- ▶ Сульфасалазин 500 мг – важный компонент комбинированной терапии больных РА или при наличии противопоказания к назначению МТ.
- ▶ Рекомендации по применению.
  - ▶ • Обычно используемая доза у взрослых 2 г (1,5-3 г, 40 мг/кг/день) по 1 г 2 раза в день с едой
  - ▶ ♦ 1-я неделя - 500 мг
  - ▶ ♦ 2-я неделя — 1000 мг
  - ▶ ♦ 3-я неделя — 1500 мг
  - ▶ ♦ 4-я неделя – 2000 мг.
- ▶ • При появлении болей в горле, язв во рту, лихорадки, выраженной слабости, кровоточивости, кожного зуда пациенты должны немедленно самостоятельно отменить препарат.

**Таблица №7. Рекомендации по приёму 4-аминохинолинов**

<b>Масса тела (кг)</b>	<b>Дозы</b>
57-61	1 -й день (воскресенье) - 200 мг; в остальные дни по 400 мг в день
53-56	2 дня (воскресенье, четверг) 200 мг, в остальные дни по 400 мг в день
49-52	3 дня (воскресенье, среда, пятница) 200 мг, в остальные дни по 400 мг в день
44-48	3 дня (воскресенье, среда, пятница) 400 мг, в остальные дни по 200 мг в день
40-43	2 дня (четверг, воскресенье) 400 мг, в остальные дни по 200 мг в день

**Примечание:** Снизить дозу при заболеваниях печени и почек.  
Основные побочные эффекты: ретинопатия, нейромиопатия, кожный зуд, диарея.

**Комбинированная терапия БПВП.** Применяют 3 основных варианта комбинированной терапии: начинать лечение с монотерапии с последующим назначением одного или нескольких БПВП (в течение 8—12 нед) при сохранении активности процесса; начинать лечение с комбинированной терапии с последующим переводом на монотерапию (через 3—12 мес) при подавлении активности процесса проведение комбинированной терапии в течение всего периода болезни. У пациентов с тяжёлым течением РА лечение следует начинать с комбинированной терапии, а у пациентов с умеренной активностью – с монотерапии с последующим переводом на комбинированную терапию при недостаточной эффективности лечения.

Комбинации БПВП без признаков плохого прогноза: МТ и гидроксихлорохин – при большой длительности РА и низкой активности; МТ и лефлуномид – при средней длительности ( $\geq 6$  месяцев), наличии факторов плохого прогноза; МТ и сульфасалазин – при любой длительности РА, высокой активности, наличии признаков плохого прогноза; МТ + гидроксихлорохин + сульфасалазин – при наличии факторов плохого прогноза и при умеренной /высокой активности болезни независимо от длительности болезни.

**Противопоказания:** беременность и лактация; тяжелые инфекции (сепсис, абсцесс, туберкулез и другие оппортунистические инфекции, септический артрит непротезированных суставов в течение предшествующих 12 месяцев, ВИЧ инфекция, гепатиты В и С и др.); сердечная недостаточность III-IV функционального класса (NYHA); демиелинизирующие заболевания нервной системы в анамнезе; возраст менее 18 лет (решение по каждому случаю индивидуально).

Лечение ГИБП взрослых пациентов с тяжелым активным РА в случае неэффективности или непереносимости других БПВП, можно начинать с ингибирования фактора некроза опухоли (этанерцепт, инфликсимаб).

**Этанерцепт** назначается взрослым при лечении активного ревматоидного артрита средней и высокой степени тяжести в комбинации с метотрексатом, когда ответ на базисные противовоспалительные препараты (БПВП), включая метотрексат, был неадекватным.

Этанерцепт может назначаться в виде монотерапии в случае неэффективности или непереносимости метотрексата. Этанерцепт показан для лечения тяжелого, активного и прогрессирующего ревматоидного артрита у взрослых, не получавших ранее терапии метотрексатом.

#### **Лекарственная форма**

Раствор для подкожного введения 25 мг, 50 мг

#### **Способ применения и дозы**

Подкожно.

Лечение Энбрелом должно назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт в диагностике и лечении ревматоидного артрита.

Энбрел в виде готового раствора 25 мг (одноразовый шприц, содержащий 0,5 мл препарата) и 50 мг (одноразовый шприц, содержащий 1,0 мл препарата), используется для пациентов, имеющих массу тела более 62,5 кг. У пациентов с массой тела менее 62,5 кг следует использовать лиофилизат для приготовления раствора.

Рекомендуемая доза составляет 25 мг Энбрела дважды в неделю с интервалом 3-4 дня. Альтернативная доза - 50 мг один раз в неделю.

Терапию Энбрелом следует проводить до тех пор, пока не будет достигнута ремиссия, как правило, не более 24 недель. Введение препарата следует прекратить, если после 12 недель лечения не наблюдается положительной динамики симптомов.

**Инфликсимаб** назначается с соблюдением дозы и кратности введения, в комбинации с Лечение ГИВП взрослых пациентов с тяжелым активным РА в случае неэффективности или непереносимости других БПВП, можно начинать с ингибирования фактора некроза опухоли (инфликсимаб). Инфликсимаб назначается с соблюдением дозы и кратности введения, в комбинации с МТ.

**Инфликсимаб из расчета 3 мг/кг веса по схеме.** Применяется в комбинации с МТ при его недостаточной эффективности, реже с другими БПВП. Эффективен у пациентов с недостаточным «ответом» на МТ при раннем и позднем РА. Относительно безопасен у носителей вируса гепатита С. Побочные эффекты, требующие прерывания лечения, возникают реже, чем на фоне лечения другими БПВП.

Перед назначением инфликсимаба все пациенты должны быть обследованы на наличие микобактериальной инфекции в соответствии с текущими национальными рекомендациями

**Показания:**

- ◆ Отсутствие эффекта («неприемлемо высокая активность болезни») на фоне лечения метотрексатом в максимально эффективной и переносимой дозе (до 20 мг/нед) в течение 3 мес или другими БПВП
- ◆ 5 и более припухших суставов
- ◆ увеличение СОЭ более 30 мм/ч или СРБ более 20 мг/л.
- ◆ активность соответствует DAS>3,2
- ◆ Неэффективность других БПВП (при наличии противопоказаний для назначения метотрексата) о Необходимость снижений дозы ГК.
- ◆ При наличии противопоказаний к назначению стандартных БПВП инфликсимаб можно использовать в качестве первого БПВП.

**Тоцилизумаб.** Применяется при длительности РА более 6 месяцев, высокой активности болезни, наличии признаков плохого прогноза (РФ+, АЦЦП+, наличие множественных эрозий, быстрое прогрессирование). Тоцилизумаб назначается с соблюдением дозы и кратности введения (1 раз в месяц) в режиме монотерапии или комбинации с БПВП у больных с ревматоидным артритом умеренной и тяжелой степени. Приводит к стойкому объективному клиническому улучшению и повышению качества жизни больных. Лечение в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом следует продолжать, если через 4 месяца после начала терапии отмечается адекватный эффект. Эффект считается адекватным, если отмечается уменьшение счета активности болезни (DAS28) на 1,2 пункта или более. При внутривенном введении тоцилизумаба в сыворотке крови снижается уровень маркеров острого воспалительного процесса, таких как С-реактивный белок и амилоид-А, а также скорость оседания эритроцитов. Повышается уровень гемоглобина, так как тоцилизумаб уменьшает действие IL-6 на выработку гепцидина, что приводит к повышению доступности железа. Наибольший эффект отмечается у больных ревматоидным артритом с сопутствующей анемией. Наряду с торможением факторов острой фазы воспаления, лечению тоцилизумабом сопутствует снижение числа тромбоцитов в пределах нормальных значений.

**Показания к применению:** ревматоидный артрит средней или высокой степени активности в монотерапии или в составе комплексной терапии (метотрексат, базисные противовоспалительные препараты) в том числе для предотвращения прогрессирования рентгенологически доказанной деструкции суставов. Системный ювенильный идиопатический артрит в монотерапии или в комбинации с метотрексатом у детей старше 2 лет.

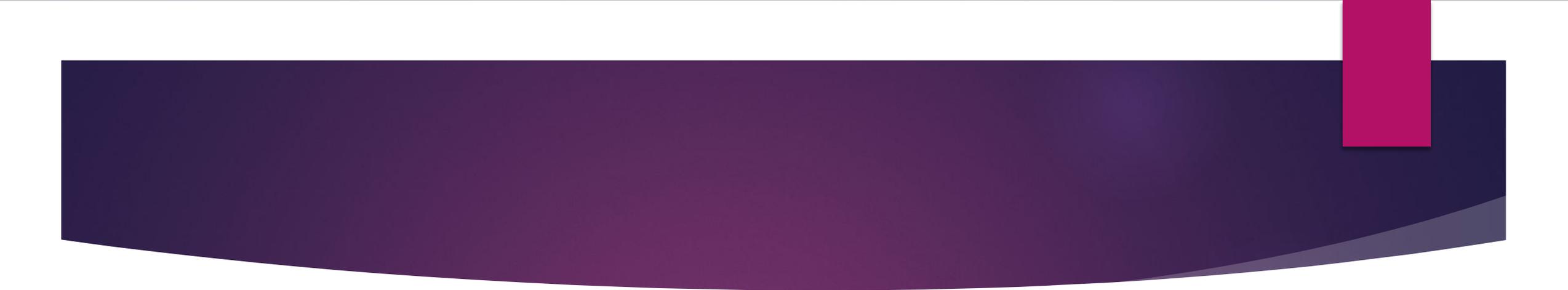
**Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза для взрослых – 8 мг/кг массы тела один раз в 4 недели в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа. Актемра применяется в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом и/или другими препаратами базовой терапии. Рекомендуемые дозы у детей:

Масса тела менее 30 кг                    12 мг/кг каждые 2 недели

Масса тела 30 кг и более                8 мг/кг каждые 2 недели

**Противопоказания:** гиперчувствительность к тоцилизумабу или другим компонентам препарата, острые инфекционные заболевания и хронические инфекции в стадии обострения, нейтропения (абсолютное число нейтрофилов менее  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопения (число тромбоцитов менее  $50 \cdot 10^9/\text{л}$ ), увеличение показателей АЛТ/АСТ более, чем в 5 раз по сравнению с нормой (более 5N), беременность и период лактации, детский возраст до 2 лет

- ▶ Хирургическое вмешательство
- ▶ Показания к экстренной или неотложной операции:
  - ▶ Сдавление нерва вследствие синовита или тендосиновита Угрожающий или совершившийся разрыв сухожилия
  - ▶ Атлантоосевой подвывих, сопровождающийся симптоматикой
  - ▶ Деформации, затрудняющие выполнение простейших повседневных действий
  - ▶ Тяжёлые анкилозы или дислокации нижней челюсти
  - ▶ Наличие бурситов, нарушающих работоспособность больного, а также ревматических узелков, имеющих тенденцию к изъязвлению.
  - ▶ Относительные показания к операции
    - Резистентные к лекарственной терапии синовиты, тендосиновиты или бурситы



Клинический протокол МЦ РК