

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
и социального развития
от «12» мая 2017 года
Протокол №22

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ У ДЕТЕЙ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
D69.0	Аллергическая пурпурा

1.2 Дата разработки протокола: 2017 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АПТВ	активированное парциальное тромбопластиновое время
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВСК	время свертывания крови
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ВПГ	вирус простого герпеса
ГВ	геморрагический васкулит
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИВБДВ	Интегрированное ведение болезней детского возраста
ЛОР	оториноларинголог (ларинго-ото-ринолог)
НПВС	нестороидные противовоспалительные средства
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ОПН	острая почечная недостаточность
ОПП	острое поражение почек
ОЦК	объем циркулирующей крови
рер.os	перорально
ПДФ	продукты деградации фибринолиза
ПЦР	полимеразно-цепная реакция
РК	Республика Казахстан
РКМФ	растворимые комплексы фибрин-мономеров
СЗП	свежезамороженная плазма

СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЦАМФ	циклический аденоzinмонофосфат
ЦНС	центральная нервная система
ШГ	Шенлейна-Геноха
ЭКГ	электрокардиография

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, педиатры, детские гематологи, аллергологи, нефрологи, дерматовенерологи, ревматологи.

1.5 Категория пациентов: дети.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортных или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

1.7 Определение [2, 6]: Геморрагический васкулит (синонимы: анафилактическая пурпуря, капилляротоксикоз, болезнь Шенлейн - Геноха, ревматоидная пурпуря) – это системное заболевание, вызванное генерализованным воспалением мелких сосудов, артериол, мелких капилляров, а также периваскулярный отек с клеточной инфильтрацией нейтрофилами и эритроцитами, клинические проявления которого чаще бывают острыми с одновременным возникновением целого ряда симптомов: характерной сыпи, иногда сопровождающейся ангионевротическими отеками, суставного синдрома, абдоминального синдрома и поражением почек с разной частотой и степенью.

1.8 Классификация [2]:

I. Патогенетические формы:

Базисная форма пурпуры Шенлейна-Геноха:

- без существенного повышения уровня иммунных комплексов в плазме;
- со значительным повышением уровня иммунных комплексов в плазме.

Некротическая форма:

- Формы с криоглобулинемией и (или) моноклоновый парапротеинемией:
 - с холодовой крапивницей и отеками;
 - без холодовой крапивницы и без отеков.
- Вторичные формы при лимфомах, лимфогранулематозе, миеломной болезни, лимфолейкозе и др. опухолях, а также при системных заболеваниях.

Смешанные варианты.

II. Клинические формы (синдромы):

Кожная и кожно-суставная:

- простая;
- некротическая;
- с холодовой крапивницей и отеками.

Абдоминальная и абдоминально-кожная:

- с поражением других органов.

Почечная и кожно-почечная (в том числе и нефротическим синдромом).

Смешанные формы.

III. Варианты течения:

- молниеносное, острое, затяжное;
- рецидивирующее, хроническое персистирующее с обострениями (частыми, редкими).

IV. Степени активности:

- малая;
- умеренная;
- высокая;
- очень высокая.

V. Осложнения:

- кишечная непроходимость, перфорации, перитонит, панкреатит;
- ДВС синдром с тромбоцитопенией, снижением уровня антитромбина III, протеина C и компонентов системы фибринолиза, повышение ПДФ;
- постгеморрагическая анемия;
- тромбозы и инфаркты в органах, в том числе церебральные расстройства, невриты [3].

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ[1,2,6,8]:

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

Геморрагический васкулит начинается обычно остро, при субфебрильном, реже фебрильном повышении температуры тела, а иногда и без температурной реакции.

Клиническая картина может быть представлена одним или несколькими из характерных синдромов (кожный, суставной, абдоминальный, почечный), в зависимости от чего выделяют простую и смешанную формы болезни [2].

Кожный синдром (пурпур) встречается у всех больных. Чаще в начале болезни, иногда вслед за абдоминальным или другим характерным синдромом на коже разгибательных поверхностей конечностей, преимущественно нижних, на ягодицах, вокруг крупных суставов появляется симметричная мелкопятнистая или пятнисто-папулёзная геморрагическая сыпь. Интенсивность сыпи различна: от единичных элементов до обильной, сливной, иногда в сочетании с ангионевротическими отёками. Высыпания носят волнообразный, рецидивирующий характер. У большинства геморрагический васкулит начинается с типичных кожных высыпаний - мелкопятнистые, симметрично расположенные элементы, похожие на синячки, не исчезающие при надавливании. Высыпания на коже лица, туловища, ладонях и стопах бывают реже. При угасании сыпи остаётся пигментация, на месте которой при частых рецидивах появляется шелушение [6].

Суставной синдром - второй по частоте симптом геморрагического васкулита. Степень поражения суставов варьирует от артралгий до обратимых артритов. Поражаются преимущественно крупные суставы, особенно коленные и голеностопные. Появляются болезненность, отёк и изменение формы суставов, которые держатся от нескольких часов до нескольких дней. Стойкой деформации суставов с нарушением их функции не бывает.

Абдоминальный синдром, обусловленный отёком и геморрагиями в стенку кишки, брыжейку или брюшину, наблюдают почти у 70% детей. Больные могут жаловаться на умеренные боли в животе, которые не сопровождаются диспепсическими расстройствами, не причиняют особых страданий и проходят самостоятельно или в первые 2-3 дня от начала лечения. Однако нередко сильные боли в животе носят приступообразный характер, возникают внезапно по типу колики, не имеют чёткой локализации и продолжаются до нескольких дней. Может быть тошнота, рвота, неустойчивый стул, эпизоды кишечного и желудочного кровотечения. Наличие абдоминального синдрома с начала заболевания, рецидивирующий характер болей требуют совместного наблюдения пациента педиатром и хирургом, так как болевой синдром при геморрагическом васкулите может быть обусловлен как проявлением болезни, так и её осложнением (инвагинация, перфорация кишечника) [6,8].

Почечный синдром встречается реже (40-60%) и в большинстве случаев не возникает первым. Он проявляется гематурией различной степени выраженности, реже - развитием гломерулонефрита (Шенлейна-Геноха нефрит), преимущественно гематурической, но возможно и нефротической формы (с гематурией). Ведущий симптом геморрагического васкулита - умеренная гематурия, как правило, сочетающаяся с умеренной протеинурией (менее 1 г/сут). При остром течении в дебюте заболевания может возникать макрогематурия, не имеющая прогностического значения. Гломерулонефрит чаще присоединяется на первом году заболевания, реже - в период одного из рецидивов или после исчезновения внепочечных проявлений геморрагического васкулита.

Анамнез:

- установить начало заболевания и его связь с атопией, инфекциями, изменением пищевого режима;
- установить наличие предшествующих инфекционных заболеваний (ангина, грипп, обострение хронических инфекционно-воспалительных процессов), переохлаждения, эмоциональных и физических перегрузок, введение вакцин, сывороток, глобулинов;
- выяснение аллергологического анамнеза: проявления атопического дерматита, наличие пищевой и медикаментозной аллергии, наследственной отягощенности по развитию атопических реакций и иммунологических заболеваний.

Лабораторные исследования [1,2]:

- **ОАК** - могут быть тромбоцитоз и неспецифические изменения, характерные для воспалительного процесса (нормохромная анемия 1 степени, лейкоцитоз, ускоренная СОЭ);
- **Биохимический анализ крови** – печеночные пробы, мочевина, креатинин, кровь на СРБ;
- **Коагулограмма** – у больных ГВ отмечается гиперкоагуляция, более выраженная у больных с нефритом и сопровождается истощением антикоагуляционного звена (снижение активности плазмина и антитромбина III). - снижение хлоридов.

Инструментальные методы диагностики [1,2]:

- **УЗИ органов брюшной полости и почек** позволит выявить увеличение размеров и изменение эхогенности печени, селезенки, поджелудочной железы, а нередко и появление жидкости в брюшной полости, что может сопровождать абдоминальный синдром.

Трактовка изменений при УЗИ внутренних органов у детей, больных ГВ, должна проводиться параллельно с клинической картиной. При УЗИ почек возможны изменения в виде увеличения размеров одной или обеих почек с утолщением коркового слоя и снижением эхогенности (локальный или двусторонний отек почек), эхопозитивная тяжистость по ходу сосудов.

- ЭКГ - при сердечном синдроме отмечается сглаженность зубцов Р и Т в стандартных и грудных отведениях, умеренное удлинение систолического показателя, преходящая неполная предсердно-желудочковая блокада.

Показания для консультации специалистов:

- консультация нефролога – при подозрении на поражение почек при ГВ;
- консультация хирурга – при подозрении на острую хирургическую патологию.

2.2 Диагностический алгоритм: (схема)



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Группа геморрагических диатезов (тромбоцитопении, тромбоцитопатии, гемофилия)	Геморрагическая сыпь,	ОАК, коагулограмма , время кровотечения, адгезия, агрегация тромбоцитов, факторы	При тромбоцитопении - петехиально-пятнистый тип кровоточивости, удлинение времени кровотечения, выраженное снижение числа тромбоцитов. Для наследственных

		свертывания крови	коагулопатиях (гемофилии) характерен гематомный тип кровоточивости. Выраженная гипокоагуляция, дефицит факторов свертывания крови, при этом число тромбоцитов и время кровотечения не изменены. При геморрагическом васкулите наблюдается васкулитно-пурпурный тип кровоточивости, признаки поражения органов брюшной полости и почек при нормальном числе тромбоцитов. Система свёртывания крови при геморрагическом васкулите характеризуется склонностью к гиперкоагуляции.
Заболевания соединительной ткани ревматические заболевания (синдром Бехчета, синдром Стивена-Джонса, системная красная волчанка).	Суставной кожный синдром (васкулит)	ревматоидный синдром, фактор, антинуклеарные антитела, волчаночный антикоагулянт, антитела к ДНК	Отрицательный результат анализа крови на ревматоидный фактор, нативную ДНК и антинуклеарные антитела, отсутствие гиперпластической реакции лимфатической системы позволяет исключить дебют системного заболевания (особенно у детей пубертатного возраста), которое может скрываться под маской ГВ.

1) 3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1,2,6,8]: лечение на амбулаторном уровне не проводится, все дети с любой формой ГВ должны быть госпитализированы в стационар.

3.1 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Индикаторы эффективности лечения: отсутствие осложнений заболевания.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации: показаний для плановой госпитализации нет, динамическое наблюдение и обследование проводится амбулаторно или в дневном стационаре.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- при подозрении на геморрагический васкулит, экстренная госпитализация в специализированное гематологическое отделение;
- пациенты с капилляротоксическим нефритом госпитализируются в специализированные нефрологические отделения.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [2,4,5,7,9]: зависит от формы, течения, степени тяжести заболевания, возрастных и индивидуальных особенностей, предполагаемого этиологического фактора и складывается из базисной терапии и альтернативных терапевтических направлений. Все дети с данным лечатся на стационарном уровне.

5.1 Немедикаментозное лечение:

- ограничение двигательной активности на высоте проявлений кожной пурпуры, при абдоминальном и суставном синдромах.
- индивидуально постельный режим устанавливается при капилляротоксическом нефrite. Возобновление геморрагических высыпаний требует возврата к постельному режиму. Двигательный режим должен быть ограничен на высоте проявлений кожной пурпуры, при абдоминальном и суставном синдромах, необоснованное удлинение ограничения двигательного режима ребенка может усилить гиперкоагуляцию [2,5].
- гипоаллергенная диета [5] – из рациона питания исключаются облигатные аллергены, а также все продукты и медикаменты, на которые когда-либо были аллергические реакции. При абдоминальном синдроме назначается модифицированный стол №1 по Певзнеру, до его полного купирования. При нефrite стол №7 (без соли, мяса, творога) с постепенным переходом на гипохлоридную диету, добавляя соль в готовые блюда до 0,5г в сутки, через 1-1,5 месяца – 3-4г в сутки.

5.2 Медикаментозное лечение [2,4,5,7,9]:

Основными в лечение ГВ являются антиагреганты и антикоагулянты [2,4], которые воздействуют на основные звенья патогенеза и относятся к средствам патогенетической терапии.

Дезагреганты [2]: дипиридамол через рот 3-5 мг/кг·сутки. Дезагреганты при ГВ назначаются на 3-4 недели.

Антикоагулянты [1,2,4,7]:

В качестве базисной терапии ГВ используется - Гепарин - при абдоминальном, почечном синдромах, тяжелых формах кожного и наличии гиперкоагуляции по данным коагулограммы:

- при легкой степени 100 – 200 ЕД/кг·сутки;
- среднетяжелой – 200 – 500 ЕД/кг·сутки;
- тяжелой – 500 – 800 ЕД/кг·сутки.

Способ введения гепарина также зависит от клинического варианта ГВ. Это могут быть в/в инфузии 4 раза в день, сочетание в/в и п/к инъекций или только п/к введения вдоль прямых мышц живота 4-браз в день. Гепарин нельзя вводить 2 или 3 раза в день, так как это провоцирует развитие внутрисосудистых тромбов. Отмена гепарина должна быть постепенной, за счет снижения дозы, а не уменьшения числа инъекций.

Предпочтительнее введение гепарина в/в капельно на физиологическом растворе, суточная доза вводится за 4 приема [7,8], таким образом поддерживается наиболее постоянный гипокоагуляционный эффект. Длительность и доза гепаринотерапии зависят от формы и тяжести заболевания, от клинического ответа на проводимую терапию, от показателей свертывающей системы крови. Подбор дозы для каждого ребенка проводится строго индивидуально, начиная со стартовой дозы с постепенным ступенчатым повышением ее до лечебной, на которой отмечается стабилизация процесса с последующим обратным развитием клинических симптомов заболевания.

При кожной форме ГВ – гепарин назначается в стартовой дозе 100 ЕД/кг в сутки с максимальным ступенчатым повышением до 250 ЕД/кг/сутки в среднем на 10 дней с последующим постепенным снижением дозы в течение 3-4 дней.

При кожно-суставной форме ГВ стартовая доза 100-200 ЕД\кг/сутки с максимальным ступенчатым повышением до 500 ЕД/кг/сутки, в среднем на 17 дней со снижением в течение 4-8 дней.

При смешанной форме ГВ без поражения почек стартовая доза гепарина 150-200 ЕД/кг/сутки со ступенчатым повышением до 600 ЕД/кг/сутки, средний курс лечения в полной дозе 23 дня, отмена за 8-10 дней.

При смешанной форме ГВ с поражением почек гепарин в стартовой дозе 150-300 ЕД/кг/сутки со ступенчатым повышением до 550 ЕД/кг/сутки на 25 дней с последующим снижением дозы в течение 8-10 дней.

Абдоминальный синдром с кишечным кровотечением и гематурия не являются противопоказаниями к антитромботической терапии. Перед назначением гепарина следует провести контроль уровня антитромбина III и при его снижении к лечению добавить трансфузию свежезамороженной плазмы 10 – 15 мл/кг в сутки 2 раза в неделю.

Инфузионная терапия [2] используется для улучшения микроциркуляции, реологических свойств, нормализации объема циркулирующей крови (ОЦК) и снижения коагуляционного потенциала крови.

Декстран 10-20мл/кг в/в капельно (при выраженной кожной пурпуре с тромбогеморрагическим компонентом, ангионевротические отеки, абдоминальный синдром).

Энтеросорбенты [2] (активированный уголь) назначаются с целью связывания биологически активных веществ и токсинов в просвете кишечника, длительность лечения составляет при остром течении заболевания 2-4 недели. Циклы энтеросорбции могут быть повторными при волнообразном и рецидивирующем течении ГВ.

Антибактериальные и противовирусные препараты [1,2] назначаются при сопутствующей инфекции или эмпирически в зависимости от предполагаемого этиологического фактора или на основании результатов микробиологического и/или серологического исследования.

Антигистаминные препараты [1,2] при наличии отягощенного аллергоанамнеза или аллергена в качестве этиологического агента в средне-терапевтических возрастных дозировках от 7-14 дней.

Кортикостероидная терапия [2, 9] показана при молниеносной форме, при наличии буллезно-некротических форм кожной пурпуры, упорном абдоминальном синдроме, нефрите с макрогематурией, нефротическом синдроме, капиляротоксического нефрита, в комбинации с антикоагулянтами и/ или дезагрегантами.

Симптоматическое лечение (то есть лечение отдельных симптомов – проявлений заболевания):

- лечение хронических очагов инфекции (например, кариеса зубов, воспаления лимфоидной ткани глотки и др);
- антацидные препараты - алгелдрат +магния гидроксид;
- энтеросорбенты—активированная уголь;
- антигистаминные препараты –дифенгидрамина гидрохлорид;
- наркотические анальгетики – морфин, при сильном абдоминальном синдроме.

Применение кортикостероидов (преднизолона) у детей с ГВ. [9,2]:

Клинический вариант ГВ	Суточная доза	Курс лечения	Схема отмены
Распространенная кожная пурпуря, буллезно-некротическая и экссудативные элементы	2мг/кг per os	7-14 дней	По 5мг через 1-2 дня
Абдоминальный синдром	2 мг/кг в/в или per os	7-14 дней	По 5мг через 1-2 дня
Волнообразное течение кожной пурпуря	2 мг/кг per os	7-21 дней	По 5мг через 1-3 дня
Нефрит при ГВ с макрогематурией, нефротическим синдромом	2 мг/кг per os	21 день	По 5мг через 5-7 дней

Перечень основных лекарственных средств:

- гепарин;
- дипиридамол;
- глюкокортикоиды;
- препараты, улучшающие реологию крови.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

- антигистаминные препараты (дифенгидрамина гидрохлорид);
- глюкокортикоиды (преднизолон);
- энтеросорбенты (активированный уголь);

- антибактериальные препараты (пенициллиновый ряд, макролиды, цефалоспорины);
- НПВС (ибупрофен, напроксен);
- антацидные препараты - алгелдрат +магния гидроксид;
- наркотические обезболивающие препараты –(морфин);
- СЗП в дозе 10-15мл/кг – по показаниям;

Таблица сравнения препаратов:

Препарат МНН	форма выпуска, доза, кратность, способ введения, длительность	УД
Гепарин	5000 Ед в 1 мл во флаконе, от 100 до 500 Ед/кг/сут в/в капельно или п/к курсом от 7 до 21дня.	С
Дипиридамол	Таблетки покрытые пленочной оболочкой 25мг 3-5мг/кг/в сутки	В
Дифенгидрамина гидрохлорид	Раствор для инъекций 1%-1,0мл, 0,3-1,5мл, в зависимости от возраста, табл. 50мг, 2-5мг до 15-30мг в зависимости от возраста., 7-14 дней	В
Преднизолон	Раствор для инъекций 30мг/мл, табл. 5мг, 2мг/кг/сут, в/в или внутрь, курсом 7-14 дней,	В
Натрия хлорид	Раствор для инфузий 0,9%,	В
Активированный уголь,	Табл.,1 табл. На 10кг/в сутки -7 дней	В
Пенициллины	Флакон 500мг, 1000мг, по 500мг х 3раза в день, 7 дней	В
макролиды	Таблетки 250мг, по 250мг х 2раза в день 5-7 дней.	В
Цефалоспорины	Флакон 500мг, 1000мг по 500мг х 2 раза в день 5-7 дней.	В
Напроксен	Таблетки , покрытые оболочкой, 27мг, 550мг, для детей старше 6 лет суточная доза препарата составляет 10мг/кг 3-5 дней.	В
Антациды	Флаконы по 170мг по 5мл х 3раза в день per/os 7 дней	В
Ибuproфен	Суспензия для приема внутрь 100мг/5мл,200мл, суточная доза , распределенная на несколько приемов , составляет 20-30мг/кг 3-4 раза в день.	В
Морфин	Раствор для инъекций 1мл-10мг по п/к при болях	В
Декстроза	Раствор для инфузий 5%, 10%	В

5.3 Хирургическое вмешательство: нет.

5.4 Дальнейшее ведение:

- наблюдение педиатра, в течение 2-х лет по достижении стойкой ремиссии или у нефролога при наличии капилляротоксического нефрита. Осмотр педиатром 1 раз в месяц на 1-м году наблюдения, затем – 1 раз в 3 месяца;
- общий и биохимический анализ крови контролируются 1 раз в 6 месяцев, при поражении почек – 1 раз в 3 месяца;
- анализ показателей гемостазиограммы осуществляется на 1-м году наблюдения 1 раз в 6 месяцев, при поражении почек - 1 раз в 3 месяца, затем 1 раз в 6 месяцев;
- общий анализ мочи контролируется 1 раз в 3 месяца при отсутствии почечного синдрома; при поражении почек общий анализ мочи 1 раз в 2 недели;
- исследование фибринолиза мочи проводится 1 раз в 6 месяцев на 1-м году наблюдения;
- УЗИ почек, экскреторная уrogramма – по показаниям;
- контроль ЭКГ 1 раз в год;
- серологическое исследование антител к гельминтам, вирусам 1 раз в год;
- осмотр смежными специалистами (стоматолог, отоларинголог, нефролог) проводится 1 раз в год.

6. Индикаторы эффективности лечения:

- клинические: регрессирование кожного синдрома (угасание сыпи и отсутствие появления новых элементов кожной пурпуры), купирование суставного синдрома, абдоминального синдрома;
- лабораторные (улучшение показателей коагулограммы: удлинение показателей АПТВ и ВСК по Ли-Уайту в 1,5-2раза).

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Кошерова Бахыт Нургалиевна – доктор медицинских наук, профессор, проректор по клинической работе и непрерывному профессиональному развитию РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», главный внештатный инфекционист МЗ РК.
- 2) Шопаева Гульжан Амангельдиевна – доктор медицинских наук, профессор РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».
- 3) Маукаева Сауле Боранбаевна – кандидат медицинских наук, доцент, РГП на ПХВ «Государственный медицинский университет города Семей».
- 4) Юхневич Екатерина Александровна – и.о. доцента кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», клинический фармаколог.

7.2 Указания на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

7.3 Список рецензентов:

1) Доскожаева Сауле Темирбулатовна – доктор медицинских наук, профессор, АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», проректор по учебной работе, заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсом детских инфекций.

2) Кулжанова Шолпан Адлгазыевна – доктор медицинских наук, профессор, АО «Медицинский университет Астана», заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии.

7.4 Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы

- 1) Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням- Учебное пособие. - СПб.: 2000. - 226 с.
- 2) Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д.Ющука, Ю.Я.Венгерова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1040 с.
- 3) Караков К.Г., Безроднова С.М., Шацкая Н.В. и др. Поражения при герпесвирусной и энтеровирусной инфекциях. — Ростов н/Д: Феникс, 2007. — 170 с.
- 4) Saeed M., Zaidi S., Naeem A. et al. Epidemiology and clinical findings associated with enteroviral acute flaccid paralysis in Pakistan // BMC Infect. Dis. — 2007. — Vol. 7.
- 5) «Клиника и лечение энтеровирусной инфекции у взрослых», К.И. Чуйкова, О.М. Гуляева, Г.М. Гиева и др. //Сборник по материалам научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфекционной патологии», посвященной 85-летию кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета (ноябрь 2009, г. Томск).
- 6) «Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management» I.Steiner , H.Budka, A.Chaudhuri et al. //European Journal of Neurology, 2010,17: P.999–1009 (doi:10.1111/j.1468-1331.2010.02970.x).
- 7) «Coxsackievirus A6 associated hand, foot and mouth disease in adults: Clinical presentation and review of the literature» Downing C, Ramirez-Fort MK, Doan HQ et al. //J Clin Virol. 2014 Aug;60(4):381-6 (doi: 10.1016/j.jcv.2014.04.023. Epub 2014 May 9).
- 8) «Clinical and epidemiological characteristics of adult hand, foot, and mouth disease in northern Zhejiang, China, May 2008 - November 2013» Yin XG, Yi HX, Shu J, Wang XJ, Wu XJ, Yu LH //BMC Infect Dis. 2014 May 10;14(1):251 (doi: 10.1186/1471-2334-14-251).
- 9) Tandon M., Gupta A., Singh P., Subathra GN. Unilateral hemorrhagic maculopathy: An uncommon manifestation of hand, foot, and mouth disease. // Indian. J.Ophthalmol., 2016. - 64(10). – P.772-774.

- 10) Holmes C.W., Koo S.S., Osman H., et al. Predominance of enterovirus B and echovirus 30 as cause of viral meningitis in a UK population. // J.Clin.Virology, 2016. - 81. – P.90-93.
- 11) Cordey S., Schibler M., L'Huillier AG., et al. Comparative analysis of viral shedding in pediatric and adult subjects with central nervous system-associated enterovirus infections from 2013 to 2015 in Switzerland. // J.Clin. Virology, 2017. - 89. – P.22-29.
- 12) Second J., Velter C., Calès S., et al. Clinicopathologic analysis of atypical hand, foot, and mouth disease in adult patients. // J.Am.Acad.Dermatol., 2017. - 76(4). – P.722-729.
- 13) MRI of Enterovirus 71 myelitis with monoplegia» Shen WC, Tsai C, Chiu H, Chow K. // Neuroradiology, 2000; 42: P.124–127.
- 14) Zheng S., Ye H., Yan J., et al. Laboratory diagnosis and genetic analysis of a family clustering outbreak of aseptic meningitis due to echovirus 30. // Pathog.Glob.Health., 2016. - 110(6). – P.233-237.
- 15) Ward N.S., Hughes B.L., Mermel L.A. Enterovirus D68 Infection in an Adult. // Am.J.Crit.Care, 2016. - 25(2). – P.178-180.
- 16) Hwang J.H., Kim J.W., Hwang J.Y., et al., Coxsackievirus B infection is highly related with missed abortion in Korea. // Yonsei.Med.J., 2014. - 55(6). – P.1562-1567.
- 17) Wu T., Fan XP, Wang WY, Yuan TM. Enterovirus infections are associated with white matter damage in neonates. // J.Paediatr.Child.Health. – 2014. - 50(10). – P.817-822.
- 18) A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease (HFMD) World Health Organization 2011, 65p