

Сифилис (сифилис скрытый ранний)



РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК)

Версия: Клинические протоколы МЗ РК - 2017

Категории МКБ: Ранний сифилис скрытый (A51.5)

Разделы медицины: Дерматовенерология

Общая информация

Краткое описание

Одобрено

Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг

Министерства здравоохранения Республики Казахстан

от «29» июня 2017 года

Протокол №24

Сифилис — инфекционное заболевание, вызываемое бледной трепонемой (*Treponema pallidum*), передаваемое преимущественно половым путем, характеризующееся поражением кожи, слизистых оболочек, нервной системы, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата.

Сифилис скрытый ранний – это разновидность сифилиса, принимающая латентное течение с момента заражения, без клинических признаков болезни, с положительными серологическими реакциями с давностью инфекции до 2-х лет.

ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
A51.5	Ранний сифилис скрытый

Дата разработки/пересмотра протокола: 2013 года (пересмотрен 2017 г.).

Сокращения, используемые в протоколе:

МНН – международное непатентованное название

ИФА – иммуноферментный анализ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПИФ – прямая иммунофлюоресценция

РИФ – реакция иммунофлюоресценции

РИБТ – реакция иммобилизации бледных трепонем

РМП – реакция микропреципитации

РПГА – реакция пассивной гемагглютинации

КСР – комплекс серологических реакций

RW – реакция Вассермана

ИБ - иммуноблотинг

ИХЛ – иммунохемилюминесценция

ИХГ – иммунохроматография

ЛПР – ложноположительные серологические реакции на сифилис

СМЖ – спинномозговая жидкость

Мл – миллилитр

Мг - миллиграмм

Пользователь протокола: врач - дерматовенеролог.

Категория пациентов: взрослые, дети.

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 (++) когортное 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.

Классификация

Классификация[5]:

Сифилис скрытый ранний

В настоящее время используется международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), которая не всегда адекватно отражает клинические формы заболевания. Так, А51.4 (другие формы вторичного сифилиса) включает раннее поражение нервной системы, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата. Также нет деления асимптомного нейросифилиса на ранний и поздний, вследствие чего все больные с бессимптомным течением нейросифилиса независимо от давности заболевания относятся к позднему сифилису (А 52.2). Следует отметить, что шифр, оканчивающийся цифрой 9 (А 50.9; А 51.9, А 52.9 и А 53.9), а также А50.2 и А50.7 отражают формы инфекции, не подтвержденные лабораторными методами диагностики.

Диагностика

МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1-6]

Диагностические критерии

Жалобы: нет

Анамнез:

- прием в последние 2 года антибиотиков и других антибактериальных препаратов, гемотрансфузии и др.;
- наличие в прошлом высыпных элементов-эрозий, язв, как правило, после половых связей.

Физикальное обследование:

Общий статус:

- осмотр и оценка общих свойств кожи;
- осмотр миндалин, ушных раковин, носа, глаз;
- оценка состояния периферических лимфатических узлов, легких, кровеносной системы, пищеварительного тракта, почек, печени (пальпация, перкуссия и аускультация).

Локальный статус:

- наличие вторичных остаточных элементов - рубцов, пятен;

Основные субъективные и объективные симптомы: нет

Лабораторные исследования[1-8]:

Для постановки диагноза необходимо проведение следующих лабораторных исследований.

- **Нетрепонемные** - РМП с плазмой и инактивированной сывороткой или ее аналоги:
 1. RPR (РПР) – тест быстрых плазменных реагинов (Rapid Plasma Reagins), или экспресс-тест на реагины плазмы;
или
 2. VDRL – Venereal Disease Research Laboratory test – тест Исследовательской лаборатории венерических заболеваний;
или
 3. TRUST – тест с толуидиновым красным и непрогретой сывороткой (Toluidin Red Unheated Serum Test);
или
 4. RST - тест на скрининг реагинов (Reagin Screen Test); USR – тест на реагины с непрогретой сывороткой (Unheated Serum Reagins).

Преимущества нетрепонемных тестов:

- низкая стоимость;
- техническая простота выполнения;
- быстрота получения результатов.

Показания к применению нетрепонемных тестов:

- определение активности течения инфекции (определение титров антител);
- контроль эффективности терапии (определение титров антител).

· **Трепонемные:**

1. ИФА;
или
2. РИФ (FTA);
или
3. Иммуноблотинг;
или
4. РПГА (MHA-tp);
или
5. РИТ;
или
6. ИХЛ (ИХГ)

Преимущества трепонемных тестов: высокая чувствительность и специфичность.

Показания к применению трепонемных тестов:

- подтверждение положительных результатов нетрепонемных тестов;
- подтверждение в случае расхождения результатов скринингового трепонемного теста и последующего нетрепонемного теста, а также скринингового и подтверждающего трепонемных тестов;
- проведение методами ИФА, РПГА, ИХЛ, ПБТ скрининга отдельных категорий населения на сифилис (доноры, беременные, больные офтальмологических, психоневрологических, кардиологических стационаров, ВИЧ-инфицированные).

Примечания:

- трепонемные тесты не могут быть использованы для контроля эффективности терапии, т.к. антитрепонемные антитела длительно циркулируют в организме больного, перенесшего сифилитическую инфекцию;
- трепонемные тесты дают положительные результаты при невенерических трепонематозах и спирохетозах;
- трепонемные тесты могут давать ложноположительные реакции у больных с аутоиммунными заболеваниями, лепрой, онкологическими заболеваниями, эндокринной патологией и при некоторых других заболеваниях.

Ложноположительные серологические реакции на сифилис (ЛПР)

Ложноположительными, или неспецифическими, называют положительные результаты серологических реакций на сифилис у лиц, не страдающих сифилитической инфекцией, и не болевших сифилисом в прошлом.

ЛПР могут быть обусловлены техническими погрешностями при выполнении исследований и особенностями организма. Условно ЛПР разделяют на острые (<6 месяцев) и хронические (> 6 месяцев). Острые ЛПР могут наблюдаться при беременности и во время менструации, после вакцинации, после недавно перенесенного инфаркта миокарда, при многих инфекционных заболеваниях (лепра, малярия, респираторные заболевания, грипп, ветряная оспа, вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция), при дерматозах; хронические ЛПР - при аутоиммунных заболеваниях, системных болезнях соединительной ткани, онкологических заболеваниях, хронической патологии печени и желчевыводящих путей, при сердечно-сосудистой и эндокринной патологии, при заболеваниях крови, при хронических заболеваниях легких, при инъекционном применении наркотиков, в старческом возрасте и др.

Ложноположительные реакции трепонемных и нетрепонемных тестов могут наблюдаться при эндемических трепонематозах (фрамбезия, пинта, беджель), боррелиозе, лептоспирозе. Пациента с положительными серологическими реакциями на сифилис, прибывшего из страны с эндемическими трепонематозами, необходимо обследовать на сифилис и назначить противосифилитическое лечение, если оно ранее не проводилось.

Количество ЛПР увеличивается с возрастом. В возрастной группе 80-летних лиц распространенность ЛПР составляет 10%.

Ложноотрицательные серологические реакции на сифилис могут наблюдаться при вторичном сифилисе вследствие феномена прозоны при тестировании неразведенной сыворотки, а также при обследовании лиц с иммунодефицитным состоянием, например ВИЧ-инфицированных пациентов.

Лабораторные тесты для подтверждения или исключения нейросифилиса.

Скрытый ранний сифилис входит в показания для проведения спинномозговой пункции для исследования СМЖ.

К рекомендуемым методам исследования СМЖ относятся: цитологическое исследование с подсчетом количества форменных элементов (определение в 1 мм³ ликвора свыше 5 клеток лимфоцитарного ряда свидетельствует о наличии патологических изменений в нервной системе), определение количества белка (> 0,45 г/л), а также серологические тесты для выявления антител к *T. pallidum* в РМП, РИФ_ц (РИФ с цельным ликвором), РПГА, ИФА, иммуноблоттинг.

Тестированию с помощью данного алгоритма подлежат лица с подозрением на наличие нейросифилиса, в том числе больные скрытым сифилисом и лица, перенесшие сифилис в прошлом, при сохранении положительных нетрепонемных серологических реакций крови.

Тестирование начинается с исследования ликвора пациента методами ИФА или иммуноблоттинга. При отрицательном результате с высокой степенью вероятности может быть сделан вывод об отсутствии у пациента нейросифилиса. При положительном результате ИФА/ИБ проводится исследование с помощью одного из нетрепонемных тестов (РМП, РПР). Если ИФА/ИБ и РМП/РПР дают положительный результат, больному устанавливается диагноз нейросифилиса и дальнейшее тестирование прекращают. Если РМП/РПР дает отрицательный результат, проводится тестирование ликвора с помощью второго высокочувствительного и специфичного трепонемного метода – РПГА. При положительном результате РПГА делается вывод о наличии у больного нейросифилиса. При отрицательном результате РПГА делается вывод об отсутствии у пациента нейросифилиса и ложноположительном результате первого трепонемного теста.

Инструментальные исследования: нет.

Показания для консультации специалистов:

- консультация невропатолога – при наличии неврологических симптомов, появившихся во время применения специфической терапии;
- окулист – при наличии соответствующих симптомов, появившихся во время применения специфической терапии;
- оториноларинголог – при наличии соответствующих симптомов, появившихся во время применения специфической терапии;
- консультация терапевта – при наличии сопутствующих заболеваний.

Диагностический алгоритм: (схема)

Цель обследования	Рекомендуемые тесты	Результат исследования	Заключение
Диагностика скрытых форм приобретенного сифилиса, дифференциальная диагностика скрытого сифилиса и ложноположительных результатов нетрепонемных и трепонемных тестов	1. Нетрепонемный (РМП, РПР, VDRL и другие аналоги) тест в количественном варианте постановки / 2. Два трепонемных теста (РПГА, ИФА _{IgM+IgG} , РИФ _{abc/200} , РИТ, ИБ, ИХЛ). Возможны различные варианты комбинаций из перечисленных тестов, но обязательно применение - не менее двух.	положительный/ положительный	диагноз подтвержден
		отрицательный/ положительный	диагноз подтвержден
		отрицательный/ отрицательный	диагноз не подтвержден

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Поскольку клинические проявления для данной формы сифилиса не характерны, то положительные результаты серологического обследования при скрытых формах сифилиса дифференцируют с ложноположительными серологическими реакциями на сифилис, которые встречаются при следующих состояниях: беременность, аутоиммунные заболевания, ВИЧ – инфицирование, заболевания печени и т.д.

Лечение

Препараты (действующие вещества), применяющиеся при лечении
(<https://drugs.medelement.com/>)

Ампициллин (Ampicillin)

Бензатин бензилпенициллин (Benzathine benzylpenicillin)

Бензилпенициллин (Benzylpenicillin)

Доксициклин (Doxycycline)

Оксациллин (Oxacillin)

Фентиконазол (Fenticonazole)

Флуконазол (Fluconazole)

Цефтриаксон (Ceftriaxone)

Лечение (амбулатория)

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1-16]:

При выявлении у больного сифилисом урогенитальных инфекций их лечение проводят параллельно с лечением сифилиса.

При выявлении у больного антител к ВИЧ он направляется для дальнейшего обследования, лечения и постоянного наблюдения в региональный Центр по профилактике и борьбе со СПИДом с соответствующими рекомендациями по лечению сифилиса.

Немедикаментозное лечение:

- режим 2;
- стол общий №15;
- во время курса антибиотикотерапии исключен прием алкоголя, исключены половые контакты.

Медикаментозное лечение: специфическое лечение проводят с целью микробиологической излеченности пациента, путем создания трепонемоцидной концентрации антимикробного препарата в крови и тканях.

Антибактериальные препараты (УД – А) [1-16]:

препаратом выбора является дюрантный пенициллин (бензатин бензилпенициллин), как наиболее удобный в применении в амбулаторных условиях.

- Бензатин бензилпенициллин – G 2,4 млн. ЕД внутримышечно (препарат вводится по 1,2 млн. ЕД в каждую большую ягодичную мышцу, разводится 1% раствором лидокаина) 1 раз в неделю №3

(препарат выбора в амбулаторных условиях);

или

· Дибензилэтилендиаминовая и новокаиновая и натриевая соли пенициллина в соотношении 4:1.

По 1,5 млн. ЕД в/м – 2 инъекции в течение недели на курс 10 инъекций;

или

· Бензилпенициллина новокаиновая соль. По 600 тыс. ЕД в/м 2 раза в день в течение 20 дней;

или

· Бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая. По 1 млн. ЕД каждые 4 часа (6 раз в сутки) внутримышечно в течение 28 суток;

или

· Бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая. По 1 млн. ЕД каждые 4 часа (6 раз в сутки) внутримышечно в течение 28 суток;

При непереносимости к АМП пенициллинового ряда могут быть применяться альтернативные схемы терапии:

· Доксциклин. По 100 мг. 2 раза в день в течение 30 дней;

или

· Цефтриаксон. По 1000 мг. в/м 1 раз в день в течение 20 дней.

Перечень дополнительных лекарственных средств (вероятность менее 100%):

Антикандидозные средства (УД – D) [5]:

· Флуконазол: по 50 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней при наличии кандидозной инфекции;

· Фентиконазол: по 600, 1000* мг однократно интравагинально при наличии кандидозной инфекции или крем 2% по 5 мг 1 раз в сутки 7 дней.

Хирургическое вмешательство: нет.

Дальнейшее ведение:

· обследование на сифилис половых партнеров (контактов);

· клинико-серологический контроль (КСК) после окончания специфического лечения осуществляется 1 раз в 3 месяца в течение первого года наблюдения и 1 раз в 6 месяцев в последующие годы с постановкой нетрепонемных тестов, 1 раз в год - с постановкой соответствующего трепонемного теста, который использовался при диагностике заболевания.

Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

· Негативация неспецифических серологических реакций – РМП (РПР, VDRL) – или снижение титра антител в 4 и более раза (на 2 разведения сыворотки) в течение 12 месяцев после окончания специфической терапии по поводу ранних форм сифилиса;

· Негативация РИТ (обычно не ранее, чем через 2-3 года после окончания лечения).

Негативация РИФ, ИФА, РПГА наблюдается исключительно редко. Сохранение положительных РИФ, ИФА и РПГА при отрицательных НТТ у человека, перенесшего сифилис, не рассматривается как неудача терапии.

Лечение (стационар)

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1-16]:

При выявлении у больного сифилисом урогенитальных инфекций их лечение проводят параллельно с лечением сифилиса. А также лечению на стационарном уровне подлежат пациенты с осложненным течением ранних форм сифилиса, беременные, дети, а так же имеются социальные показания, в частности, для лиц определенного места жительства.

Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: (схемы, алгоритмы):

Маршрут пациента с сифилисом скрытым ранним

НИКВИ, областной (городской) кожно-венерологический диспансер	↑	Обследование половых контактов; наблюдение за пациентами: преемственность пациента антибактериальной терапии, психологическая поддержка. Проведение дополнительных лабораторных исследований; ведение особых групп населения: дети, беременные, социально неадаптированные лица.
Районные дерматовенерологи, дерматовенерологи поликлиник	↑	Обследование половых контактов; наблюдение за пациентами: преемственность пациента антибактериальной терапии, психологическая поддержка.
Центры ПМСП, семейные врачебные амбулатории врачи «первичного контакта» (ВОП, семейные врачи, терапевты, педиатры, гинекологи и др.)	↑	Массовый скрининг населения с целью выявления больных сифилисом.
Пациент		

Немедикаментозное лечение:

- Режим 2,
- стол общий №15
- Во время курса антибиотикотерапии исключен прием алкоголя, исключены половые контакты.

Медикаментозное лечение: специфическое лечение проводят с целью микробиологической излеченности пациента, путем создания трепонемоцидной концентрации антимикробного препарата в крови и тканях.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения).**Антибактериальные препараты: (УД – А) [1-16]:**

Препарат выбора – водорастворимый пенициллин.

- Бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая. По 1 млн. ЕД каждые 4 часа (6 раз в сутки) внутримышечно в течение 28 суток;
или
- Бензилпенициллина новокаиновая соль. По 600 тыс. ЕД в/м 2 раза в день в течение 21-28 дней;
или
- Бензатин бензилпенициллин 2,4 млн. ЕД внутримышечно (препарат вводится по 1,2 млн. ЕД в каждую большую ягодичную мышцу, разводится 1% раствором лидокаина) 1 раз в неделю №3 (препарат выбора в амбулаторных условиях);
или
- Дибензилэтилендиаминовая и новокаиновая и натриевая соли пенициллина в соотношении 4:1. По 1,5 млн. ЕД в/м – 2 инъекции в течение недели на курс 10 инъекций.
При непереносимости к АМП пенициллинового ряда могут быть применяться альтернативные схемы терапии:
- Доксициклин. По 100 мг. 2 раза в день в течение 30 дней;
или
- Цефтриаксон. По 1000 мг. в/м 1 раз в день в течение 20 дней.

- Оксациллина натриевая соль. По 1 млн. ЕД 4 раза в сутки (каждые 6 часов) внутримышечно в течение 28 суток.
- Ампициллина натриевая соль. По 1 млн. ЕД 4 раза в сутки (каждые 6 часов) внутримышечно в течение 28 суток.

Перечень дополнительных лекарственных средств (вероятность менее 100%):

Антикандидозные средства (УД – D) [3]:

- Флуконазол: по 50 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней при наличии кандидозной инфекции;
- Фентиконазол: по 600,1000* мг однократно интравагинально при наличии кандидозной инфекции или крем 2% по 5 мг 1 раз в сутки 7 дней.

Хирургическое вмешательство: нет.

Дальнейшее ведение:

- обследование на сифилис половых партнеров (контактов);
- клинико-серологический контроль (КСК) после окончания специфического лечения осуществляется 1 раз в 3 месяца в течение первого года наблюдения и 1 раз в 6 месяцев в последующие годы с постановкой нетрепонемных тестов, 1 раз в год – с постановкой соответствующего трепонемного теста, который использовался при диагностике заболевания.

Индикаторы эффективности лечения:

- Негативация неспецифических серологических реакций – РМП (РПР, VDRL) – или снижение титра антител в 4 и более раза (на 2 разведения сыворотки) в течение 12 месяцев после окончания специфической терапии по поводу ранних форм сифилиса;
- Негативация РИТ (обычно не ранее, чем через 2-3 года после окончания лечения).
Негативация РИФ, ИФА, РПГА наблюдается исключительно редко. Сохранение положительных РИФ, ИФА и РПГА при отрицательных НТТ у человека, перенесшего сифилис, не рассматривается как неудача терапии.

Госпитализация

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [1-16]:

Показания для плановой госпитализации: Пациенты с осложненным течением ранних форм сифилиса, беременные, дети. Имеются социальные показания, в частности, для лиц без определенного места жительства.

Показания для экстренной госпитализации: нет.

Информация

Источники и литература

- I. Протоколы заседаний Объединенной комиссии по качеству медицинских услуг МЗ РК, 2017
1. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. 2010; MMWR59 (No RR-12): 1-110. 2. BASHH Clinical Effectiveness Group. UK National Guidelines on Early and Late Syphilis 2008. www.BASSH.org.uk. 3. French P., Gomberg M., Janier M. et al. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. International Journal of STD & AIDS, 2009; 20: 300-309. 4. Holman K.M., Hook E.W. 3rd. Clinical management of early syphilis. Expert Rev Anti

Infect Ther, 2013; 11 (8): 839-843. 5. РОДВК. РОАГ. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных хламидийной инфекцией, урогенитальными заболеваниями, вызванными *M.genitalium*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*. 2015. 6. Janier M., Hegyi V., Dupin N. et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; Oct 27. doi: 10.1111/jdv.12734. 7. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005 Jan;16(1):45-51. 8. Koek AG, Bruisten SM, Dierdorp M, van Dam AP, Templeton K. Specific and sensitive diagnosis of syphilis using real-time PCR for *Treponema pallidum*. Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2006, 12: 1221-40. 9. Bai Z.G., Yang K.H., Liu Y.L. et al. Azithromycin vs. benzathine penicillin G for early syphilis: a meta-analysis of randomized clinical trials. Int J STD AIDS, 2008; 19 (4): 217-221. 10. BASHH Clinical Effectiveness Group. UK National Guidelines on Early and Late Syphilis 2008. www.BASSH.org.uk. 11. Clement M.E., Okeke N.L., Hicks C.B. Treatment of syphilis: a systematic review. JAMA, 2014; 312 (18); 1905-1917. 12. Douglas J.M. Jr. Penicillin treatment of syphilis: clearing away the shadow on the land. JAMA. 2009; 301 (7): 769-771. 13. Ghanem KG, Erbelding EJ, Cheng WW, Rompalo AM. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. CID 2006; 42: e45-e49. 14. Hook E.W. 3rd, Behets F., Van Damme K. et al. A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine penicillin for treatment of early syphilis. J Infect Dis, 2010; 201 (11): 1729-1735. 15. Pichichero M.E., Casey J.R. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg, 2007; 136 (3): 340-347. 16. Seña AC, Wolff M, Behets F et al. Response to therapy following retreatment of serofast early syphilis patients with benzathine penicillin. Clin. Infect. Dis. 2013; 56 (3): 420-422.

Информация

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА

Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Батпенова Гульнар Рыскельдыевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии АО «Медицинский университет Астана».
- 2) Баев Асылжан Исаевич – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Научный исследовательский кожно-венерологический институт», старший научный сотрудник.
- 3) Мажитов Талгат Мансурович – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интернатуры АО «Медицинский университет Астана», клинический фармаколог.

Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

Список рецензентов:

- 1) Нурмухамбетов Жумаш Наскенович – доктор медицинских наук, профессор кафедры иммунологии и дерматовенерологии РГП на ПХВ «Государственный медицинский университет г. Семей».

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.