

# Миастения гравис у ребенка (клиническое наблюдение)

К.А. Вороширина, Е.В. Гранкин

ГАУЗ «ОДКБ», Оренбург

## РЕЗЮМЕ

Миастения — аутоиммунное заболевание, сопровождающееся нарушением нервно-мышечной передачи. Клиническая картина при данном заболевании представлена проходящей или нарастающей слабостью скелетной (поперечно-полосатой) мускулатуры лица, туловища и конечностей. Представлено описание клинического наблюдения мальчика 13 лет с генерализованной быстро прогрессирующей формой миастении. Предположительно на фоне острой респираторной инфекции у него развилась генерализованная слабость, бульбарные нарушения с развитием вялой тетраплегии, остановкой самостоятельной дыхательной деятельности с переводом на ИВЛ. Проведен диагностический поиск с воспалительным, инфекционным и неопластическим поражением спинного и головного мозга, иными заболеваниями, характеризующимися расстройством нервно-мышечной передачи. По результатам МРТ шейного отдела позвоночника, исследования цереброспинальной жидкости, электронейромиографии, определения антител к ацетилхолиновым рецепторам патологии не найдено. Лечение с использованием специфической иммунотерапии высокими дозами человеческого иммуноглобулина класса G, а также ингибиторов холинэстеразы обеспечило положительную динамику в виде восстановления самостоятельного адекватного дыхания, регресса бульбарных нарушений, увеличения объема движений в конечностях. На фоне регулярного приема ингибиторов холинэстеразы неврологическая симптоматика полностью регрессировала. Поскольку миастения характеризуется клиническим полиморфизмом симптомов, отсутствием специфических изменений по результатам проведенных исследований, врачу необходимо знание особенностей клинического течения заболевания, что позволит раньше установить правильный диагноз и назначить эффективное лечение.

**Ключевые слова:** миастения, генерализованная слабость, бульбарные нарушения, антитела к рецепторам ацетилхолина, ингибиторы холинэстеразы, иммуносупрессивная терапия.

**Для цитирования:** Вороширина К.А., Гранкин Е.В. Миастения гравис у ребенка (клиническое наблюдение). РМЖ. 2021;5:55–58.

## ABSTRACT

Myasthenia gravis in children (clinical case)

K.A. Voroshirina, E.V. Grankin

Regional Children's Clinical Hospital, Orenburg

Myasthenia gravis is an autoimmune disease accompanied by a neuromuscular transmission disorder. The clinical picture in this disease is represented by a transient or increasing weakness of the skeletal (striated) muscles of the face, trunk and limbs. The article describes a clinical case of a 13-year-old male patient with a generalized rapidly progressive form of myasthenia gravis. Presumably, in the setting of an acute respiratory infection, the patient developed generalized weakness, bulbar disorders with the flaccid tetraplegia development, respiratory arrest with a transfer to an artificial lung ventilation (ALV). A diagnostic search was conducted concerning inflammatory, infectious and neoplastic lesions of the spinal cord and brain, and other diseases characterized by the neuromuscular transmission disorder. According to the MRI results of the cervical spine, examination of the cerebrospinal fluid, electroneuromyography, determination of acetylcholine receptor antibodies, no pathology was found. Treatment with the use of specific immunotherapy with high doses of human IgG, as well as cholinesterase inhibitors, provided positive dynamics in the form of spontaneous breathing restoration, regression of bulbar disorders, and an increase in the movement volume of the extremities. Neurological symptoms completely regressed during regular use of cholinesterase inhibitors. Since myasthenia gravis is characterized by clinical polymorphism of symptoms and the absence of specific changes according to the study results, the doctor needs to know the characteristics of the disease clinical course. It will timely allow to establish the correct diagnosis and prescribe effective treatment.

**Keywords:** myasthenia gravis, generalized weakness, bulbar disorders, acetylcholine receptor antibodies, cholinesterase inhibitors, immunosuppressive therapy.

**For citation:** Voroshirina K.A., Grankin E.V. Myasthenia gravis in children (clinical case). RMJ. 2021;5:55–58.

## ВВЕДЕНИЕ

Миастения — относительно редкое заболевание. Его частота составляет 10 случаев на 1 млн населения в год, а распространенность — от 4,8 до 17,5 случая на 100 тыс. населения [1–3]. Дети и подростки составляют 9–15% больных миастенией. По современным представлениям миастения — это аутоиммунное заболевание, сопровождающееся выработкой антител, повреждающих рецепторы к ацетилхолину (АХР) на постсинаптической мембране.

В 10–20% случаев данные антитела не выявляются. Из 20% миастеников без антител к АХР половина обладают антителами к мышечно-специфической тирозинкиназе, а меньший процент — антителами к белку 4, связанному с рецепторами липопротеинов низкой плотности (LRP4) [4, 5]. Провоцирующими факторами развития аутоиммунного процесса могут быть перенесенные инфекции, хирургические вмешательства, беременность и роды, стресс, интенсивные физические нагрузки. Концентрация антител к АХР

в крови коррелирует с уровнем продукции их В-лимфоцитами тимуса. Таким образом, тимус рассматривается как место выработки антител к АХР нервно-мышечного синапса [6], а патология вилочковой железы — в качестве одного из пусковых механизмов развития миастении.

Клиническая картина заболевания характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью лица и конечностей, усиливающейся после нагрузки. Чаще всего поражаются: глазодвигательные мышцы с развитием диплопии, офтальмоплегии; мышцы проксимальных отделов конечностей; дыхательная и ротоглоточная мускулатура с развитием бульбарных нарушений. Наиболее опасным осложнением является поражение дыхательной мускулатуры, требующее проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). При выявлении клинических признаков миастении необходимо проведение дополнительных диагностических мероприятий — определения антихолинэстеразных антител, выполнения электронейромиографии (ЭНМГ), в диагностически сложных случаях проводится морфологическое исследование мышечного биоптата. По результатам дообследования антитела у детей выявляются в 60–80% случаев, ЭНМГ фиксирует снижение амплитуды м-ответа по миастеническому типу. Дифференциальная диагностика миастении проводится с рассеянным склерозом, неопластическим поражением головного и спинного мозга, синдромом Миллера — Фишера, врожденными и приобретенными миопатиями, ботулизмом, дифтерийной полинейропатией. В лечении используют ингибиторы холинэстеразы, кортикостероиды и иную иммуносупрессивную терапию (азатиоприн, метотрексат, циклоспорин), внутривенное введение иммуноглобулинов, плазмаферез. Не рекомендована тимэктомия у детей в раннем возрасте ввиду последующей иммуносупрессии [7].

Представляем описание клинического наблюдения подростка 13 лет с генерализованной формой миастении, осложненной быстрым развитием дыхательной недостаточности с остановкой дыхания, что потребовало применения четкого алгоритма диагностики и лечения с проведением неспецифических и специфических лечебных мероприятий.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент В., 13 лет. За три дня до госпитализации утром появились жалобы на вялость, слабость, чувство кома в горле, из-за которого не мог глотать пищу. На следующий день родители обратились к педиатру по месту жительства. Был выставлен диагноз «катаральная ангина», назначена антибактериальная терапия, но состояние ухудшилось, появились нарушения речи, ребенок перестал сглатывать слюну, самостоятельно передвигаться. На следующие сутки в связи с нарастанием симптомов была вызвана бригада СМП, пациента госпитализировали в городскую больницу в отделение анестезиологии и реанимации. При поступлении состояние тяжелое за счет неврологической симптоматики: выраженной мышечной слабости, бульбарных нарушений. В сознании, на осмотр реагирует адекватно. Самостоятельно не сидит, не ходит. Речь тихая, бульбарная дизартрия, дисфагия, слюнотечение. МРТ головного мозга патологии не выявила. В общем анализе крови незначительный лейкоцитоз. Результаты остальных методов обследования (биохимический анализ крови, ЭКГ, УЗИ органов брюшной

полости, ЭхоКГ) без особенностей. Для дальнейшего лечения и обследования пациент переведен в неврологическое отделение ГАУЗ ОДКБ, по тяжести состояния помещен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

*Из анамнеза жизни:* рос и развивался соответственно возрасту. Аллергологический анамнез не отягощен, операций не было. В августе 2008 г. получил закрытую черепно-мозговую травму, лечился амбулаторно, беспокоили головные боли. При МРТ головного мозга в 2017 г. выявлена ретроцеребеллярная арахноидальная киста, на МР-томограмме шейного отдела позвоночника картина асимметрии позвоночных артерий. Был консультирован нейрохирургом, рекомендовано консервативное лечение. Часто беспокоили головная боль, быстрая утомляемость, по поводу чего неоднократно проходил курс стационарного лечения в неврологическом отделении по месту жительства.

*При поступлении:* состояние тяжелое, сознание ясное, положение пассивное. Кожные покровы чистые, умеренно бледные. Температура тела 36,7 °С. Грудная клетка соответствует конституции. Дыхание самостоятельное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений 22 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 98 в минуту. Живот свободно доступен пальпации. Паренхиматозные органы не увеличены. Мочится по катетеру.

*Неврологический статус:* сознание ясное. Ориентирован в пространстве, времени, собственной личности. Речь дизартричная, голос тихий, глухой. Глазные щели D=S, зрачки D=S. Фотореакция прямая живая, обратная живая. Отмечается ограничение движений левого глазного яблока вверх. Лицо симметричное. Дисфагия, дизартрия, гиперсаливация. Глоточный рефлекс ослаблен. Температурная и тактильная чувствительность не нарушена. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей D=S, высокие, с нижних конечностей D=S, живые. Мышечный тонус: диффузная мышечная гипотония. Сила мышц снижена до 2 баллов в верхних и нижних конечностях. Голову удерживает, самостоятельно не садится из положения лежа, не сидит, не стоит, не ходит. Сохранены активные движения в кистях, больше в левой. Патологический стопный рефлекс Бабинского с двух сторон.

*Диагноз при поступлении:* миастения, генерализованная форма, прогрессирующее течение. Объемное образование ствола мозга, шейного отдела спинного мозга? Рассеянный склероз?

Проведено комплексное обследование пациента.

Данные лабораторных анализов при поступлении: лейкоцитоз  $16,4 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз  $325 \times 10^9$ /л, СОЭ 22 мм/ч, повышение уровня фибриногена до 4,49 г/л, С-реактивного белка до 18,7 мг/л, прокальцитонина до 0,3 нг/мл. В динамике отмечалось снижение лейкоцитоза до  $12,0 \times 10^9$ /л, тромбоцитоза до  $254 \times 10^9$ /л, уменьшение СОЭ до 17 мм/ч, снижение уровня фибриногена до 4,29 г/л. Иммуноферментный анализ показал антитела класса G к вирусу Эпштейна — Барр: индекс позитивности 21,3. Антитела класса M к капсидному антигену вируса Эпштейна — Барр не обнаружены. Выполнен анализ спинномозговой жидкости: бесцветная, прозрачная, белок 0,213 г/л, глюкоза 4,3 ммоль/л, хлор 105,0 ммоль/л, цитоз 4 клетки в  $11 \text{ мм}^3$ , реакция Панди отрицательная. Результаты микроскопического исследования: на фоне небольшого количества эритроцитов встречаются единичные нейтрофилы и лимфоциты.

Рентгенография органов грудной клетки: данных за активный процесс в легких не выявлено.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки с внутривенным контрастированием: на серии снимков органов грудной клетки с толщиной среза 1,25 мм видимые отделы скелета не изменены. Магистральные сосуды не изменены. Анатомия трахеобронхиального дерева не нарушена. Пневматизация легких неравномерная: центральный и периферический интерстиций средней доли утолщен (645 HU), левое легкое эмфизематозно вздуто (-890 HU). Очаговых и инфильтративных теней в легких нет. Жидкости в плевральных полостях нет. Стенки бронхов не утолщены, просвет бронхов не расширен, не деформирован. Междолевая плевра не утолщена. Средостение расположено по средней линии. В пищеводе отмечается зонд. Лимфатические узлы не увеличены. Сердце имеет обычную конфигурацию, нормальных размеров. Печень увеличена: краниокаудальный размер 201,5 мм. Заключение: неравномерная пневматизация легких.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: без особенностей.

Электрокардиография: электрическая ось сердца вертикальная. Выраженная синусовая брадиаритмия 88–59 уд/мин. Нарушение проведения по системе правой ножки пучка Гиса. Синдром ранней реполяризации миокарда желудочков. Нагрузка на левое предсердие и левый желудочек.

Эхокардиоскопия: умеренно увеличена полость левого желудочка. Сократительная способность миокарда сохранена. Фракция выброса 68%. Легочная артерия расширена с регургитацией 1-й степени. Проплап трикуспидального клапана с регургитацией 1-й степени. Проплап митрального клапана 1-й степени с регургитацией 1-й степени. Диагональная трабекула в полости левого желудочка.

Магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника: на серии МР-томограмм, взвешенных по T1 и T2, в трех проекциях лордоз сохранен. Соотношение в атланта-аксиальном сочленении не нарушено. Высота межпозвоночных дисков исследуемой зоны сохранена, сигналы от дисков шейного отдела по T2 не изменены. Дорсальных грыж дисков не выявлено. Просвет позвоночного канала обычный, спинной мозг структурен, сигнал от него (по T1 и T2) не изменен. Форма и размеры тел позвонков обычные, МР-сигнал от костного мозга не изменен. Заключение: данных за патологические изменения в шейном отделе позвоночника не получено.

Выполнена стимуляционная ЭНМГ: признаков нарушения нервно-мышечной передачи не выявлено. Антитела к АХР не обнаружены. Проведена медикаментозная проба с прозеринумом: результат слабоположительный.

Ребенок проконсультирован узкими специалистами.

Окулист: при исследовании глазного дна обоих глаз диск зрительного нерва розовый, чуть бледнее с назальной стороны, узкий миопический конус, контуры четкие. Сосуды не изменены. В макулярной зоне и на периферии без патологии. Эндокринолог: на момент обследования данных за патологию со стороны эндокринной системы нет. Кардиолог: дисплазия сердца — пролапс митрального клапана 1-й степени, пролапс трикуспидального клапана 1-й степени, феномен укороченного PQ. Нефролог: признаков почечного повреждения нет. Генетик: миастения, генерализованная форма, прогрессирующее течение. В динамике дважды консультирован инфекционистом: инфекционное поражение ЦНС исключено.

С учетом клинической картины и результатов дополнительных методов исследования выставлен диагноз: миастения, генерализованная форма, прогрессирующее течение. Начата антибактериальная терапия, гормональная терапия дексаметазоном (0,64 мг/кг/сут). На 4-е сутки госпитализации отмечена отрицательная динамика в виде полной утраты активных движений в конечностях, речи. При перемене положения тела произошла остановка спонтанного дыхания, в связи с чем ребенок переведен на аппаратную ИВЛ.

Продолжена терапия высокими дозами преднизолона внутривенно капельно (6 мг/кг/сут), вводился внутривенный иммуноглобулин человеческий в курсовой дозе 0,4 мг/кг/курс, также получал нейропротективную и антибактериальную терапию. На 12-е сутки госпитализации отмечена положительная динамика в виде увеличения объема движений в стопах, левой кисти. На 16-е сутки ребенок экстубирован, подведен увлажненный кислород через лицевую маску. Дыхание самостоятельное, адекватное. Увеличился объем движений: пишет левой рукой, переворачивается в постели. С 20-х суток ребенок разговаривает, удерживает предметы в руках. На 25-е сутки восстановились движения в коленных суставах и акт глотания, меняет положение головы. Самостоятельно глотает пищу и жидкость небольшими порциями, пища усваивается. На 28-е сутки в связи с положительной динамикой переведен из реанимационного отделения в неврологическое. В лечении продолжена терапия высокими дозами метилпреднизолона (2,5 мг/кг/сут) внутривенно капельно. С 30-х суток с согласия матери в терапию введен пиридостигмина бромид в таблетированной форме в стартовой дозировке 0,1 мг/кг/сут с последующим увеличением до 1 мг/кг/сут в 3 приема. На фоне лечения улучшился акт жевания и глотания, стала более внятной речь, начал сидеть с поддержкой, ходить с поддержкой за обе руки. На 45-е сутки госпитализации ребенок переведен для дальнейшей реабилитации на санаторное лечение. На контрольном осмотре у невролога через 6 мес. на фоне постоянного приема пиридостигмина бромида отмечено полное восстановление моторных и речевых навыков без каких-либо побочных реакций на прием препарата.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью данного клинического наблюдения было тяжелое течение заболевания, а также быстрое прогрессирование симптомов на фоне отсутствия специфических изменений по результатам дополнительных методов исследования. В ходе обследования пациента был проведен дифференциальный диагноз с неопластическим синдромом головного и спинного мозга, рассеянным склерозом, инфекционным поражением ЦНС, синдромом Гийена — Барре.

Изменения в общем анализе крови и повышенный уровень прокальцитонина свидетельствуют о наличии воспалительного процесса в организме, однако не являются специфичными признаками. Острое начало заболевания с появлением неврологических расстройств, отсутствие общемозговой симптоматики, синдрома интоксикации, изменений в спинномозговой жидкости, а также развитие апноэ без предшествующих признаков дыхательной недостаточности — эти особенности указывали на отсутствие инфекционного поражения ЦНС. Проведение МРТ позволило исключить структурные изменения в шейном

отделе спинного мозга, инфекционный и демиелинизирующий процессы. КТ органов средостения с внутривенным контрастированием исключила тимому, наличие которой может быть одной из причин развития аутоиммунного процесса при миастении. Отсутствие специфических изменений по результатам стимуляционной ЭНМГ также не позволило достоверно подтвердить диагноз.

В настоящее время в России диагностика и лечение детей с миастенией проводятся в соответствии с клиническими рекомендациями Союза педиатров России 2016 г. Учитывая, что в основе заболевания лежит аутоиммунный процесс, в лечении применяются препараты, обладающие иммуносупрессивным эффектом: глюкокортикостероиды, цитостатики, иммуноглобулины в высоких дозах. Однако долгосрочное лечение данными препаратами недопустимо из-за существенных побочных эффектов (избыточная масса тела, лейкопения, остеопороз, нарушения поведения и др.), поэтому они применяются для стабилизации состояния в острый период. Таким образом, препаратами выбора при долгосрочной терапии являются ингибиторы холинэстеразы — пиридостигмина бромид и неостигмина метилсульфат, которые противопоказаны в возрасте до 18 лет и назначаются строго с согласия пациента или его официальных представителей.

В представленном клиническом наблюдении внутривенное введение иммуноглобулинов класса G и высоких доз глюкокортикостероидов позволило стабилизировать состояние пациента, а назначение специфической терапии ускорило его выздоровление и существенно повысило качество жизни после выписки из стационара.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключевую роль в оказании помощи пациентам с миастенией играет ранняя диагностика. Знание клинического полиморфизма, грамотное проведение дифференциальной диагностики, а также применение дополнительных методов исследования позволяют сократить сроки до начала специфической патогенетической терапии, что положительно влияет на исход заболевания.

## Литература

1. Романова Т.В. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Самарской области. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012;8(1):91–95. [Romanova T.V. Epidemiological study of myasthenia gravis in the Samara region. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012;8(1):91–95 (in Russ.).]
2. Oopik M., Kaasik A.-E., Jakobsen J.J. A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74:1638–1643. DOI: 10.1136/jnnp.74.12.1638.
3. Хатхе Ю.А., Заболотских Н.В., Терпелец С.А. Эпидемиологические и популяционные аспекты миастении в Краснодарском крае. Невро-мышечные болезни. 2018;8(1):28–33. [Khatkhe Yu.A., Zabolotskikh N.V., Terpelets S.A. Epidemiologic and populational aspects of myasthenia gravis in the Krasnodar Region. Neuromuscular Diseases. 2018;8(1):28–33 (in Russ.).] DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-28-33.
4. Guptill J.T., Sanders D.B., Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. Muscle Nerve. 2011;44:36–40. DOI: 10.1002/mus.22006.
5. Zisimopoulou P., Evangelakou P., Tzartos J. et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. J Autoimmun. 2014;52:139–145. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.12.004.
6. Чухлова М.Л., Шабалов Н.П., Цинзерлинг Н.В. Особенности патогенеза, клиники и диагностики миастении в детском возрасте. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2006;85(3):90–96. [Chukhlova M.L., Shabalov N.P., Zinserling N.V. Peculiarities of pathogenesis, clinical picture and diagnosis of myasthenia gravis in childhood. PEDIATRIA. 2006;85(3):90–96 (in Russ.).]
7. Parr J.R., Jayawant S. Childhood myasthenia: clinical subtypes and practical management. Dev Med Child Neurol. 2007;49:629–635. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2007.00629.x.

## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

**Ж**урнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т.е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть статьи** должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц (до 24 000 знаков).

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблиц и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru)