

КОРОТКИЕ СООБЩЕНИЯ



© Коллектив авторов, 2017

ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА VI ТИПА (СИНДРОМ МАРОТО — ЛАМИ)

Л.К. Михайлова, О.А. Полякова, Е.Ю. Захарова, Е.Ю. Воскобоева,
А.А. Кулешов, М.С. Ветрилэ, И.Н. Лисянский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, РФ

Представлены особенности клинического течения мукополисахаридоза VI типа, диагноз которого был поставлен лишь в возрасте 30 лет. Несмотря на относительно благоприятное течение заболевания, после 30 лет у пациентки констатировали комбинированный стеноз позвоночного канала, наиболее выраженный на уровне С0–С1, шейную миелопатию, спастический тетрапарез, потребовавшие оперативного вмешательства. Особое внимание уделено генетическим аспектам диагностики и возможным причинам замедленного течения заболевания.

Ключевые слова: орфанные болезни, мукополисахаридоз, ферментозаместительная терапия, декомпрессия спинного мозга.

Late Diagnosis of Mucopolysaccharidosis Type IV (Maroteaux–Lamy syndrome)

L.K. Mikhailova, O.A. Polyakova, E.Yu. Zakharova, E.Yu. Voskoboeva,
A.A. Kuleshov, M.S. Vetrile, I.N. Lisyanskiy

N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics;
Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russia

Peculiarities of the clinical manifestation of mucopolysaccharidosis type IV diagnosed at the age of 30 years only are presented. In spite of favorable disease course after the age of 30 years combined vertebral canal stenosis more marked at C0–C1 level, cervical myelopathy and spastic tetraparesis that required surgical intervention. Special attention was paid to the genetic aspects of diagnosis and potential causes of delayed disease development.

Key words: orphan diseases, mucopolysaccharidosis, enzyme replacement therapy, spinal decompression.

Мукополисахаридозы (МПС) — группа заболеваний, относящихся к категории орфанных [1]. Патогенетически обоснованное лечение с использованием ферментозаместительной терапии препаратом «Гальсульфаза» стало возможным с 2005 г. (в РФ с 2009 г.) [1–3]. Несмотря на то что заболевание имеет неизбежно прогрессирующее течение, от своевременности диагностики и начала лечения зависят прогноз заболевания и качество жизни пациентов. Состояние больных усугубляется возникновением и прогрессированием клинических неврологических проявлений компрессии спинного мозга из-за развившегося стеноза позвоночного канала [2, 4–6].

Представляем собственное клиническое наблюдение пациентки с поздно диагностированным МПС VI типа (синдром Марото — Лами).

Пациентка Д., 1982 года рождения, находится под наблюдением мультидисциплинарной бригады специалистов с 2012 г.

Клинический фенотип: рост 145 см, масса тела 38 кг.

Отягощенный семейный анамнез: родная сестра 1983 года рождения страдает аналогичным заболеванием — лечения не получает; гибель двоюродного сибса в возрасте 36 лет (1962–1998) — этиотропного лечения не получала. Родословная составлена со слов пробанда. Лабораторного подтверждения заболеваний сибсов нет.

Из анамнеза известно, что пациентка — ребенок от 4-й беременности, четвертых срочных родов. Акушерский анамнез отягощен: крупный плод — масса 4150 г (встречается при МПС), рост 53 см.

Темпы физического развития: раннее развитие без особенностей, самостоятельно ходить начала с 13 мес (рис. 1, а). На первом году жизни обращали внимание частые ОРВИ, синуситы, бронхиты, отиты.

В 5 лет родители заметили отставание в росте — 105 см (низкий рост), тогда как до этого развитие соответствовало возрасту: в возрасте 1 год рост составлял 74 см, в 3 года — 95 см (средний рост; рис. 1, б).

К 10 годам у ребенка наблюдали гипертрихоз, жесткие волосы, лицевой дизморфизм: высокий лоб, уплощение переносицы, широко расставленные глаза, утолщенные губы, гипоплазированная нижняя челюсть.

Значительное отставание в росте — с 13 лет: 140,4 см (очень низкий), прогрессировало ограничение движений в суставах, возникли боли в поясничной области (рис. 1, в).

Для цитирования: Михайлова Л.К., Полякова О.А., Захарова Е.Ю., Воскобоева Е.Ю., Кулешов А.А., Ветрилэ М.С., Лисянский И.Н. Поздняя диагностика мукополисахаридоза VI типа (синдром Марото — Лами). Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2017; 3: 51–55.

Cite as: Mikhailova L.K., Polyakova O.A., Zakharova E.Yu., Voskoboeva E.Yu., Kuleshov A.A., Vetrile M.S., Lisyanskiy I.N. Late diagnosis of mucopolysaccharidosis type IV (Maroteaux–Lamy syndrome). Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N.Priorova. 2017, 3: 51–55.



Рис. 1. Внешний вид пациентки в возрасте 2,8 года (а), 5 (б) и 10 (в) лет.

В 15 лет (1997 г.) рост составлял 144 см, в связи с чем родители пациентки обратились в НИИ эндокринологии г. Москвы, патологии эндокринной системы не выявлено; Предположительный диагноз — семейное отставание в росте. В 2010 г. специалисты в Махачкале диагностировали спондилоэпифизарную дисплазию, генетиком пациентка не консультирована.

После 23 лет у больной выявили прогрессирование кардиомиопатии и нарушение зрения — астигматизм, миопию.

Двигательный статус в возрасте 27 лет: быстрая утомляемость при ходьбе, сложность передвижения по лестнице, ограничение движений в тазобедренных суставах, более выраженное справа, нарастающая слабость. Прогрессировали изменения со стороны нервной системы: снижение мышечного тонуса, силы мышц, больше в дистальных отделах, верхних конечностей до 4 баллов, нижних конечностей до 3–4 баллов. Сухожильные рефлексы снижены.

В возрасте 30 лет (2012 г.) пациентка впервые поступила в ЦИТО с диагнозом: правосторонний коксартроз, спондилоэпифизарная дисплазия. В том же году в ЦИТО выполнено эндопротезирование правого тазобедренного сустава, послеоперационный период без осложнений

(рис. 2). В ходе обследования в общем анализе крови обнаружена аномальная зернистость Альдера, характерная для МПС. Качественный анализ мочи выявил гликозаминогликаны, что подтвердило диагноз МПС. По клиническим признакам и данным лабораторных исследований заподозрен синдром Марото — Лами, рекомендована консультация в Медико-генетическом научном центре г. Москвы.

После 30 лет у пациентки прогрессировали неврологические нарушения: усилились проявления шейной миелопатии, развился спастический тетрапарез, значительное ограничение силы мышц (3 балла), тип D по классификации ASIA (см. таблицу) [7].

В 2013 г. пациентка дообследована в МГНЦ Москвы. По результатам лабораторного исследования в моче пациентки была выявлена повышенная экскреция дерматансульфата. Активность фермента арилсульфагазы В в гомогенате лейкоцитов периферической крови составила 0,01 нМ/мг/ч (норма 42,6–155,2 нМ/мг/ч). Выполнен полный ДНК-анализ гена ARSB. Подтвержден диагноз МПС VI типа.

Соматический статус: двусторонний коксартроз, состояние после эндопротезирования правого тазобедренного сустава, распространенный остеохондроз, остеоартроз, аортальный стеноз 1 степени, недостаточность аортального клапана 1, кардиомиопатия, двусторонняя гиперметропия высокой степени, астигматизм.

Вертебральный статус: в 2014 г. диагностирован комбинированный стеноз позвоночного канала (50%), наиболее выраженный на уровне С0–С1 (рис. 3, а), шейная миелопатия, спастический тетрапарез. По результатам МРТ шейного отдела очагов миелоишемии на уровне стеноза не выявлено. Пациентке была предложена операция и обоснована ее необходимость, однако она от нее отказалась.

С 2015 г. пациентка начала получать патогенетическое лечение — энзимотерапию препаратом «Галсульфаза».

На компьютерных томограммах шейного отдела позвоночника от января 2016 г.: стеноз позвоночного канала С0–С1 (65–70%), гиперплазия задней продольной связки. 24.03.2016 хирургами группы вертебрологии ЦИТО выполнена операция: дорсальная декомпрессия спинного мозга на уровне С1–С3 позвонков, фиксация металлоконструкцией, задний спондилодез аутокостью (рис. 3, б). Анестезиологическое пособие и оперативное вмешатель-



Рис. 2. Рентгенограммы до (а) и после (б) эндопротезирования правого тазобедренного сустава.



Рис. 3. Компьютерные томограммы шейного отдела позвоночника до (а) и после (б) операции.

ство без осложнений. Послеоперационный период без особенностей.

В послеоперационном периоде качество жизни больной улучшилось. Уменьшилась выраженность болевого синдрома, повысилась двигательная активность, качество самообслуживания (см. таблицу).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders выделяют 7 типов и 12 подтипов МПС [8]. Все МПС, кроме II типа, являются ауто-сомно-рецессивной патологией, обусловленной нарушением катаболизма гликозаминогликанов. Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера) наследуется по ауто-сомно-рецессивному X-цепленному типу [9, 10].

Накопление гликозаминогликанов приводит к гибели клеток, тканевому и органному дисбалансу, что и определяет клинический фенотип МПС — начальные признаки различных типов МПС очень схожи между собой, что крайне затрудняет правильную раннюю диагностики заболевания. На начальных стадиях развития из-за клинического полиморфизма заболевания пациенты с МПС нередко попадают к узкопрофильным специалистам: неврологам, эндокринологам, ревматологам, что практически всегда, к сожалению, исключает комплексный подход к оценке состояния пациента и отсрочивает постановку правильного диагноза [2, 11, 12].

Мукополисахаридоз VI типа выделен в 1963 г. педиатром P. Maroteaux и генетиком E.J. Lamy [13]. Заболевание обусловлено недостаточностью лизосомного фермента арилсульфатазы В (ARSB). Данный фермент участвует в процессе каскадного расщепления таких гликозаминогликанов, как дерматансульфат и хондроитинсульфат. Ген арилсульфатазы В локализуется на 5-й хромосоме человека в локусе 5q14.1 и содержит 8 экзонов, разделенных семью интронами [14].

Лабораторную диагностику МПС VI типа рекомендовано проводить в три этапа [2].

- Определение содержания дерматансульфата в моче пациента. Однако достоверно поставить диагноз только на основании полученных данных невозможно, так как могут быть получены как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты.

- Определение активности лизосомальной арилсульфатазы В в лейкоцитах периферической крови, высушенных пятнах крови, фибробластах. Диагноз подтверждается обнаружением сниженной активности фермента ARSB, составляющей менее 10% от нормы. Однако иногда остаточная активность может быть довольно высокой — 40–45% от нормы.

- Проведение полного ДНК-анализа гена ARSB. Большинство мутаций при МПС VI типа возможно выявить с помощью стандартного секвенирования, которое при некоторых мутациях оказывается неинформативным. Если мутаций не найдено в двух аллелях гена ARSB, выполняют поиск делеций

Результаты оценки

Шкала	До операции	Через 3 мес после операции
ASIA	Тип D	Тип E
BAII	8 баллов	5 баллов
MS	64%	58%
SF-36:		
PF	40%	64%
MH	37%	52%

гена с использованием методов MLPA, ПЦР в реальном времени, серийной сравнительной геномной гибридизации.

В настоящее время в гене ARSB описано более 130 различных мутаций, 100 из которых представляют собой миссенс- и нонсенс-мутации. По данным литературы, аллель с мутацией с.629A>G (p.Y210C) находят у 18% пациентов, с.944G>A (p.R315Q) — у 11,4% пациентов [The Human Gene Mutation Database; www.hgmd.cf.ac.uk]. Что касается пациентов РФ и бывших республик Советского Союза, то на основании результатов ДНК-диагностики 48 пациентов, проведенной в лаборатории наследственных болезней обмена веществ МНЦ, выявленные мутантные аллели распределяются следующим образом:

- наиболее часто (33%) обнаруживают мутацию с.454C>T (p.R152W) среди русских, белорусов и украинцев;

- в других этнических группах наблюдается тенденция к накоплению иных мутантных аллелей. В частности, у трех пациентов из республики Тыва мутация с.293T>C (p. L98P) обнаружена в 5 аллелях из 6. У четырех пациентов из республики Осетия преобладал аллель IVS3-1g->a. Среди 6 пациентов из Дагестана мутация с.197C->T (p.S65F) обнаружена в 100% случаев [15–18].

Диагноз МПС VI типа нашей пациентке был поставлен поздно, в возрасте 30 лет. Причем выявить характерную зернистость Альдера удалось лишь благодаря тому, что анализ крови выполнялся при визуальном контроле лаборанта, тогда как в подавляющем большинстве случаев — это полностью автоматизированный процесс, исключающий морфологическую оценку. Сложность дифференциальной диагностики объясняется полиморфизмом клинических проявлений заболевания, в свою очередь обусловленных большим количеством уникальных мутаций, причем определить возможный вариант течения болезни по генотипу не всегда возможно [19–21]. В представленном наблюдении относительно медленное прогрессирование патологии, вероятно, обусловлено генетически — в результате ДНК-диагностики у пациентки обнаружена описанная мутация с.197C->T (p.S65F) в гомозиготном состоянии. Данная мутация обнаружена у всех пациентов из Дагестана, обследованных в лаборатории наследственных болезней МНЦ. В литературе мутацию впервые описали в 1999 г. G. Villani и соавт. [18]; считается, что наличие данной нуклеотидной замены обуславливает

промежуточную по тяжести форму МПС VI типа [18]. Однако, несмотря на относительно нетяжелое течение заболевания в первые десятилетия жизни пациентки, патология резко прогрессировала после 30 лет, что выразилось в появлении тяжелой неврологической симптоматики.

Анализ литературы и наши наблюдения показывают, что у пациентов с МПС имеется значительный риск осложнений при выполнении наркоза, связанный с анатомическими особенностями дыхательных путей: сужение гортани, деформированная трахея, гиперплазия миндалин, аденоидов и надгортанника, а также утолщением языка, ограничением движений в височно-нижнечелюстном суставе. Y. Toda и соавт. [22] приводят описание гибели двух пациентов с МПС во время проведения анестезии; в одном случае смерть была обусловлена трудностями при интубации, во втором — осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Наш опыт лечения пациента с МПС VI типа также подтверждает сложность интубации [23].

Отсутствие своевременной диагностики и таргетной терапии привело к прогрессированию осложнений на фоне естественного течения заболевания в связи с отложениями гликозаминогликанов в тканях. Нарушения двигательной активности у пациентов с МПС чаще всего являются следствием стеноза позвоночного канала, компрессии спинного мозга, миелопатии [21]. Устранение стеноза позвоночного канала в 2016 г. на фоне ферментозаместительной терапии позволило уменьшить вероятность развития осложнений, улучшить двигательную активность пациентки и снизить степень выраженности неврологических проявлений миелопатии. В настоящее время пациентка ходит самостоятельно, не используя дополнительные средства опоры. Проба с 6-минутной ходьбой не выполнялась в связи с отказом пациентки от данного вида тестирования.

Заключение. Ранними признаками, позволяющими заподозрить такое полиморфное заболевание, как мукополисахаридоз, является сочетание неспецифических симптомов, как то: ограничение движений в тазобедренных, локтевых суставах, наличие грыж различной локализации, персистирующие респираторные заболевания в возрасте до 1,5 лет, прогрессирующая задержка роста, нарушение походки, снижение двигательной активности в старшем возрасте. Пациенты с МПС нуждаются в мультидисциплинарной оценке состояния соматического статуса специалистами различных профилей: ортопедом, неврологом, кардиологом, оториноларингологом, офтальмологом, хирургом, эндокринологом и генетиком.

Необходим постоянный контроль ортопедического, вертебрологического и двигательного статуса пациентов с раннего возраста для своевременного выявления прогрессирования ортопедической патологии и миелопатии.

Начинать таргетную терапию целесообразно сразу после подтверждения диагноза МПС.

Следует рассматривать возможность коррекции стеноза позвоночного канала до появления выраженных симптомов компрессии спинного мозга.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Новиков П.В. Правовые аспекты редких (орфанных) заболеваний в России и в мире. Медицина. 2013; 4: 53-73 [Novikov P.V. Legal issues relating to rare (orphan) diseases – russian and international experience. Medicine. 2013; 4: 53-73 (in Russian)].
2. Новиков П.В., Семьякина А.Н., Воинова В.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению мукополисахаридоза типа VI. М.; 2013 [Novikov P.V., Semyachkina A.N., Voinova V.Yu., et al. Federal clinical recommendations on diagnosis and treatment of mucopolysaccharidosis IV. Moscow; 2013: 22 (in Russian)].
3. Harmatz P., Giugliani R., Schwartz I. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rHASB) and follow-on, open-label extension study. J. Pediatr. 2006; 148: 533-9.
4. Писарюк А.С., Лазарев П.В., Лобжанидзе Т.В., Шаваров А.А. Мукополисахаридоз VI типа: множественные висцеральные поражения и лечение Наглазимом. Клиническая фармакология и терапия. 2014; 23 (3): 76-81 [Pisaryuk A.S., Lazarev P.V., Lobzhanidze T.V., Shavarov A.A. Mucopolysaccharidosis VI: multiple visceral involvement and the treatment with Naglazyme. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2014; 23 (3): 76-81 (in Russian)].
5. Михайлова Л.К., Нечволодова О.Л., Колесов С.В. и др. Изучение мукополисахаридозов в ЦИТО. В кн.: Сборник работ Всероссийской научно-практической конференции «Приоровские чтения» и конференции молодых ученых. М., 2015: 110-3 [Mikhailova L.K., Nechvolodova O.L., Kolesov S.V., et al. Study of mucopolysaccharidosis at CITO. In: Proc. All-Rus. Scient. Pract. Conf. "Priorov's readings" and Conf. Young Scientists. Moscow, 2015: 110-3 (in Russian)].
6. Моисеев С.В., Новиков П.И., Мешков А.Д., Фомин В.В. Мукополисахаридоз VI типа (синдром Марото-Лами). Клиническая фармакология и терапия. 2016; 25 (1): 85-90 [Moiseev S.V., Novikov P.I., Meshkov A.D., Fomin V.V. Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome). Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2016; 25 (1): 85-90 (in Russian)].
7. American Spinal Injury Association/ International Medical Society of Paraplegia. International Standards for Neurological and Functional classification of Spinal Cord Injury, revised 1992. Chicago: ASJA/IMSOP, 1992.
8. Bonafe L., Cormier-Daire V., Hall C. et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. Am. J. Med. Genet. A. 2015; 167A (12): 2869-92. doi: 10.1002/ajmg.a.37365
9. McKusick V.A. The Mucopolysaccharidoses. Heritable Disorders of Connective Tissue. 4th ed. St. Louis: Mosby. 1972: 556-74.
10. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Атлас-справочник. 3-е изд. М.: Товарищество научных изданий КМК; 2007 [Kozlova S.I., Demikova N.S. Hereditary syndromes and medical-genetic counselling. Atlas-Reference book. 3rd ed. Moscow: Tovarishchestvo nauchnykh izdaniy KMK; 2007 (in Russian)].
11. Бучинская Н.В., Костик М.М., Чикова И.А. и др. Скелетные проявления при мукополисахаридозах различных типов. Гений ортопедии. 2014; 2: 81-90 [Buchinskaya N.V., Kostik M.M., Chikova I.A., et al.

- Skeletal manifestations for mucopolysaccharidosis of different types. *Geniy ortopedii*. 2014; 2: 81-90 (in Russian).
12. Lachman R. Taybi and Lachman's radiology of syndromes, metabolic disorders and skeletal dysplasias. 5th ed. Mosby: 2006.
 13. Maroteaux P., Leveque B., Marie J., Lamy M. A new dysostosis with urinary elimination of chondroitin sulfate B. *Presse Med*. 1963; 71: 1849-52 [in French].
 14. Schuchman E.H., Jackson C.E., Desnick R.J. Human arylsulfatase B: MOPAC cloning, nucleotide sequence of a full-length cDNA, and regions of amino acid identity with arylsulfatases A and C. *Genomics*. 1990; 6 (1): 149-58.
 15. Jurecka A., Zakharova E., Cimbalistiene L. et al. Mucopolysaccharidosis type VI in Russia, Kazakhstan, and Central and Eastern Europe. *Pediatr. Int*. 2014; 56 (4): 520-5. doi: 10.1111/ped.12281.
 16. Voskoboeva E.Iu., Krasnopol'skaya K.D., Peters K., von Figura K. [Identification of mutations in the arylsulfatase B gene in Russian mucopolysaccharidosis type VI patients]. *Genetika*. 2000; 36 (6): 837-43 (in Russian).
 17. Voskoboeva E., Isbrandt D., von Figura K. et al. Four novel mutant alleles of the arylsulfatase B gene in two patients with intermediate form of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Hum. Genet*. 1994; 93 (3): 259-64.
 18. Villani G.R., Balzano N., Vitale D. et al. Maroteaux-Lamy syndrome: five novel mutations and their structural localization. *Biochim. Biophys. Acta*. 1999; 1453 (2): 185-92.
 19. Jones S.A., Alma'ssy Z., Beck M. et al. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II - a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J. Inher. Metab. Dis*. 2009; 32: 534-43.
 20. White K.K., Harmatz P. Orthopedic management of mucopolysaccharide disease. *J. Pediatr. Rehabil. Med*. 2010; 3 (1): 47-56.
 21. Horowitz D.D.G., Magalhães T.S.P.C., Pena e Costa A. et al. Spinal cord compression in young children with type VI mucopolysaccharidosis. *Mol. Genet. Metab*. 2011; 104: 295-300.
 22. Toda Y., Takeuchi M., Morita K. et al. Complete heart block during anesthetic management in a patient with mucopolysaccharidosis type VII. *Anesthesiology*. 2001; 95: 1035-7.
 23. Михайлова Л.К., Кулешов А.А., Аржакова Н.И. и др. Синдром Марото-Лами — мукополисахаридоз VI типа: случай из практики (ошибки и осложнения). *Гений ортопедии*. 2017; 23 (1): 80-4 [Mikhailova L.K., Kuleshov A.A., Arzhakova N.I., et al. Maroteaux-Lamy syndrome-mucopolysaccharidosis type VI: a case report (errors and complications). *Geniy ortopedii*. 2017; 23 (1): 80-4 (in Russian)]. doi: 10.18019/1028-4427-2017-23-1-80-84.

Сведения об авторах: Михайлова Л.К. — доктор мед. наук, профессор, консультант научно-поликлинического отделения НИИЦ ТО им. Н.Н. Приорова; Полякова О.А. — врач травматолог-ортопед, аспирант НИИЦ ТО им. Н.Н. Приорова; Кулешов А.А. — доктор мед. наук, рук. группы вертебрыологии НИИЦ ТО им. Н.Н. Приорова; Захарова Е.Ю. — доктор мед. наук, зав. лабораторией наследственных болезней обмена веществ МГНЦ; Восkoboeва Е.Ю. — канд. мед. наук, ведущий науч. сотр. той же лаборатории; Ветрица М.С., Лисинский М.С. — кандидаты мед. наук, врачи травматологи-ортопеды группы вертебрыологии НИИЦ ТО им. Н.Н. Приорова.

Для контактов: Михайлова Людмила Константиновна. E-mail: cito-uchsovet1@mail.ru.

Contact: Mikhailova Luydmila K. Dr. med. sci., N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics. E-mail: cito-uchsovet1@mail.ru.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статей в редакцию просим обращать особое внимание на правильность представления материала.

Все термины и определения должны быть научно достоверны, их написание (как русское, так и латинское) должно соответствовать «Энциклопедическому словарю медицинских терминов» (в 3-х томах, под ред. акад. Б.В. Петровского).

Лекарственные препараты должны быть приведены только в международных непатентованных названиях, которые употребляются первыми, затем в случае необходимости приводится несколько торговых названий препаратов, зарегистрированных в России (в соответствии с информационно-поисковой системой «Клифар-Госреестр» [Государственный реестр лекарственных средств]).

Желательно, чтобы написание ферментов соответствовало стандарту Enzyme Classification, названия наследуемых или семейных заболеваний — международной классификации наследуемых состояний у человека (Mendelian Inheritance in Men [http://ncbi.nlm.nih.gov/Omim]).

Названия микроорганизмов должны быть выверены в соответствии с «Энциклопедическим словарем медицинских терминов» (в 3 томах, под ред. акад. Б.В. Петровского) или по изданию «Медицинская микробиология» (под ред. В.И. Покровского).

Написание Ф.И.О. авторов, упоминаемых в тексте, должно соответствовать списку литературы.

Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются.

Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.