

# ОБЗОРЫ. ЛЕКЦИИ. ДОКЛАДЫ. ИСТОРИЧЕСКИЕ ОЧЕРКИ

Reviews. Lectures. Report.  
Historical sketches

Обзорная статья / Review article

DOI: <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-99-5-101-106>

УДК: 616.71-007.21



## Анализ существующих методов лечения нарушений опорно-двигательного аппарата у взрослых пациентов с мукополисахаридозом (обзор литературы)

<sup>1</sup>Еремушкин М.А., <sup>1</sup>Ответчикова Д.И., <sup>2</sup>Ответчиков И.Н., <sup>1</sup>Колышенков В.А.

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, Россия, Москва

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №17 Департамента здравоохранения Москвы, Россия, Москва

### Резюме

На сегодняшний день поиск оптимальных подходов лечения пациентов взрослого возраста с мукополисахаридозом (МПС) является актуальной проблемой. Это связано с тем, что раньше пациенты с МПС редко доживали до взрослого возраста и наблюдались, в основном, врачами-педиатрами. Но с прогрессированием медицинских технологий и появлением современных способов лечения и реабилитации таких больных, количество взрослых пациентов с МПС увеличивается. У клиницистов возникает все больше вопросов в выборе стратегии для ведения каждого конкретного клинического случая. В настоящее время комплексный подход к лечению позволяет задействовать мультидисциплинарную бригаду, чтобы уделить должное внимание сопутствующим заболеваниям, возникающим у пациентов с нарушением обмена гликозаминогликанов (ГАГ). Из-за редкости встречаемости этого заболевания в современной литературе существует небольшое количество публикаций, охватывающих лишь отдельные аспекты заболевания, но нет работ, посвященных комплексному подходу в лечении и реабилитации таких пациентов. Проведен анализ литературных данных, посвященных диагностике, методам обследования, вариантам консервативного и оперативного лечения в зависимости от типа выявленной патологии и функциональных потребностей пациента с разными типами МПС. Описаны рекомендации для тестирования и оценки функционального статуса, представлены наиболее распространенные варианты консервативного и оперативного лечения, учитывающие конкретные проблемы, снижающие качество жизни пациента. Необходимо более подробно изучить проблему МПС у пациентов взрослого возраста, а также координировать специалистов, имеющих опыт ведения пациентов с метаболическими нарушениями, для улучшения результатов лечения и реабилитации больных с данной патологией.

**Ключевые слова:** мукополисахаридоз, орфанные заболевания, нарушения метаболизма, гликозаминогликаны, дисплазия соединительной ткани, системные заболевания

**Для цитирования:** Еремушкин М.А., Ответчикова Д.И., Ответчиков И.Н., Колышенков В.А. Анализ существующих методов лечения нарушений опорно-двигательного аппарата у взрослых пациентов с мукополисахаридозом. Вестник восстановительной медицины. 2020; 5 (99): 101-106. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-99-5-101-106>

**Для корреспонденции:** Ответчикова Дарья Игоревна, e-mail: [dash.otvet@yandex.ru](mailto:dash.otvet@yandex.ru)

**Статья получена:** 20.08.2020 **Статья принята к печати:** 03.09.2020 **Опубликована онлайн:** 30.10.2020

## Analysis of the Existing Treatment Methods of Musculoskeletal Disorders in Adult Patients with Mucopolysaccharidosis (Literature Review)

<sup>1</sup>Eremushkin M.A., <sup>1</sup>Otvetchikova D.I., <sup>2</sup>Otvetchikov I.N., <sup>1</sup>Kolyshenkov V.A.

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Clinical hospital №17, Moscow, Russian Federation

## Abstract

Need for optimal treatment approaches for adult patients with mucopolysaccharidosis is an urgent problem today. This happened due to the fact that previously patients with MS rarely lived to adulthood and were observed mainly by pediatricians. But with the evolution of medical technologies and the emergence of modern methods of treatment and rehabilitation of such patients, the number of adult patients with MS is increasing. Clinicians have more and more questions in choosing a strategy for managing each specific clinical case. Currently, a comprehensive approach to treatment allows for the use of a multidisciplinary team to pay due attention to concomitant diseases that occur in patients with impaired GAG metabolism. Due to the rarity of this disease in the modern literature, there are a small number of publications that cover only certain aspects of the disease, but there are no works devoted to a comprehensive approach to the treatment and rehabilitation of such patients. The analysis of literature data on diagnostics, methods of examination, options for conservative and surgical treatment depending on the type of detected pathology and functional needs of a patient with different types of MS is carried out. Recommendations for testing and evaluating functional status are described, and the most common options for conservative and surgical treatment that take into account specific problems that reduce the patient's quality of life are presented. It is necessary to study the problem of MPs in adult patients in more detail, as well as to coordinate specialists who have experience in managing patients with metabolic disorders, in order to improve the results of treatment and rehabilitation of patients with this pathology.

**Keywords:** mucopolysaccharidosis, orphan diseases, metabolic disorders, glycosaminoglycans, connective tissue dysplasia, systemic diseases

**For citation:** Eremushkin M. A., Otvetchnikova D. I., Otvetchnikov I. N., Kolyshenkov V. A. Analysis of the Existing Treatment Methods of Musculoskeletal Disorders in Adult Patients with Mucopolysaccharidosis (Literature Review). Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2020; 5 (99): 101-106. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-99-5-101-106>

**For correspondence:** Daria I. Otvetchnikova, e-mail: dash.otvet@yandex.ru

**Received:** Aug 20, 2020

**Accepted:** Sept 03, 2020

**Published online:** Oct 30, 2020

### Введение

Мукополисахаридоз – одно из редких (орфанных) заболеваний, характеризующееся метаболическими нарушениями, которое связано с дефицитом ферментов, участвующих в метаболизме гликозаминогликанов (ГАГ). Суммарная частота встречаемости заболевания варьирует от 1:100 000-1:140 000 до 1:300 000 населения [1]. В результате снижения или отсутствия активности определенных ферментов, ГАГ накапливаются в лизосомах клеток. Изменение главных структурных элементов соединительной ткани, в свою очередь, обуславливает тотальное прогрессирующее нарушение функционирования различных органов и систем [2]. Накопление ферментов может вызвать задержку роста, прогрессирующее повреждение дыхательной, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной, нервной систем, желудочно-кишечного тракта, слухового и зрительного анализаторов. До недавнего времени лишь немногие пациенты с тяжелым фенотипическим мукополисахаридозом (МПС) достигали зрелого возраста. Однако современные методы диагностики, мультидисциплинарный подход и новые варианты лечения, направленные на увеличение продолжительности жизни, привели к росту числа пациентов зрелого возраста. Растущее число таких пациентов с МПС создает значительные проблемы для врачей, не знакомых с клиническими проявлениями этой патологии. Кроме того, поскольку продолжительность жизни этих пациентов возрастает, неизвестно, какие новые осложнения данного заболевания могут проявиться в результате его прогрессирующего по мере старения.

### Основная часть

Поскольку МПС является системным заболеванием, его лечение требует скоординированного междисциплинарного подхода [2]. Диагноз устанавливают на основании клинических проявлений, результатах биохимических анализов для выявления типа субстрата, который накапливается в клетках, и подтверждения типа нарушения с помощью определения соответствующего фермен-

та. Ранняя диагностика необходима для начала лечения в ранние сроки, принимая во внимание, что мультидисциплинарное ведение и заместительная ферментативная терапия доступны для МПС I (синдром Херлера), МПС II (синдром Хантера), МПС IV (синдром Моркио) и МПС VI (синдром Марото-Лами). Скелетные и суставные аномалии наблюдаются при всех типах МПС [3, 4, 5, 6, 7].

Изменения при мукополисахаридозе возникают в результате дефекта ферментного расщепления углеводной части молекулы мукополисахаридов (гликозаминогликанов). При этом в фибробластах и мезенхимальных клетках, которые способны трансформироваться в хрящевые, костные, либо жировые клетки, накапливается хондроитинсульфат – вещество, являющееся основой хрящей. Это ведёт к нарушению структуры соединительной, костной и хрящевой ткани [8]. Каждый тип МПС характеризуется определенным комплексом рентгенологических находок [9]; однако большая фенотипическая изменчивость существует среди пациентов с вышеописанными типами заболевания. У взрослых пациентов с тяжелой формой МПС (I, II, IV, VI и VII типов) обычно наблюдаются значительные нарушения структуры длинных трубчатых костей, деформации суставов и низкий рост. Дегенеративные изменения суставов, подвывихи, особенно тазобедренных суставов, пояснично-крестцовый кифоз, а также вальгусная деформация нижних конечностей проявляется в раннем детском возрасте и, в меньшей степени, в юности. Дисплазия костей, которая может быть усугублена аномалией сустава в случае подвывиха или тяжелой вальгусной деформации, может, в конечном итоге, привести к артралгии, прогрессирующему артрозу и тяжелым функциональным нарушениям, затрудняющим ходьбу или вовсе ограничивающим мобильность пациента инвалидным креслом. Исследования показали незначительный эффект энзимной заместительной терапии (ЭРТ) и трансплантации костного мозга (ГСКТ) при заболеваниях скелета [10, 11].

Артралгия является распространенным симптомом при МПС, особенно в тех случаях, которые сопровождаются тяжелыми изменениями со стороны опорно-двигатель-

тельного аппарата. Так, по данным литературы, в исследовании, включающем 36 детей и 27 взрослых с МПС IV A, 74% взрослых пациентов испытали боль в суставах (по сравнению с 64% детей), чаще всего в крупных суставах нижних конечностях [12]. Большинство взрослых (85,2%) пациентов пользовались для передвижения инвалидной коляской. Пациенты, передвигающиеся при помощи дополнительной опоры и использующие инвалидную коляску только на длинные дистанции, испытывали более интенсивную и распространенную боль из-за повышенной механической нагрузки на суставы, по сравнению с пациентами, постоянно использующими инвалидное кресло [12].

Существуют публикации с описанием рекомендаций для оценки функции опорно-двигательного аппарата в зависимости от манифестации заболевания [5, 13, 14]. Специалисты рекомендуют оценивать объем движений в тазобедренных суставах, опороспособность нижних конечностей, физиологические изгибы позвоночного столба и верхние конечности, а также функциональные возможности пациента в целом (например, МПС II, МПС IV A) [13, 15]. Важно, чтобы эти оценки проводились на регулярной основе, в том числе и в зрелом возрасте.

Индекс оценки качества жизни (QoL) пациента всегда должен быть сопоставлен с рисками операции/анестезии для каждого клинического случая индивидуально. Поскольку потеря двигательной активности негативно влияет на QoL [12], задача врача – позволить пациенту оставаться мобильным максимально долго. Это правило нужно учитывать при принятии решения в работе. Когда вмешательство необходимо, важно, чтобы оперирующий хирург четко определял цель операции [11] и представлял потенциальные интраоперационные проблемы [13], которые могут возникнуть в процессе работы с данным пациентом. Хирургические вмешательства у взрослых пациентов с МПС могут осложняться несколькими факторами [14], в том числе низким ростом, деформацией костей, бронхообструкцией и стенозом гортани, что повышает риск при эндотрахеальном наркозе. Таким образом, при индивидуальном подходе возможно оценить преимущества и риски хирургических манипуляций, а также определить необходимость проведения данных вмешательств [20].

Альтернативой оперативного лечения [16, 17] является физиотерапия и реабилитация, использование компенсаторных возможностей организма, ходьба при помощи трости или ходунков, обезболивающие препараты или инъекции глюкокортикоидов (ГКС) в болезненные, воспаленные суставы. Снижение и контроль массы тела обязательны для пациентов, имеющих избыточный вес, что чаще встречается в популяции МПС. Средний индекс массы тела пациентов с МПС обычно по верхней границе нормы или незначительно выше нормального показателя (около 25 для МПС IV A и около 23 для МПС VI взрослых) [18]. Долгосрочные клинические данные наблюдения за состоянием массы тела отсутствуют, что еще раз подтверждает недостаточность изученности динамики заболевания у взрослых пациентов с МПС [19].

На основании данных литературы и немногочисленных опубликованных клинических исследований, посвященных проблеме мукополисахаридоза, специалисты предлагают воздержаться от радикальных хирургических вмешательств (эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей, остеотомий). Данное мнение основывается на наличии высокого анестезиологического риска у пациентов с данной патологией, обусловленной особенностью развития респираторного тракта,

наличием потенциальной опасности отторжения трансплантата из-за применяемой противовоспалительной гормональной терапии, а также отсутствием отсроченных данных об успешности эндопротезирования. Так же пациенты с МПС чаще имеют высокий индекс массы тела относительно здоровых пациентов, что негативно влияет на активизацию в раннем послеоперационном периоде и правильность положения металлофиксаторов. Радикальное хирургическое вмешательство показано лишь тогда, когда боль значительно ограничивает повседневную деятельность, беспокоит пациентов в покое, когда стойкие контрактуры суставов ограничивают движение, снижают качество жизни, или, когда противовоспалительные препараты, физиотерапия или занятия ЛФК не дают ожидаемого эффекта.

На плохую переносимость физических нагрузок, снижающую активность и качество жизни, влияют различные проблемы с респираторным трактом у пациентов с МПС. Так значительные деформации грудной клетки, паралич органов дыхания, обструктивный компонент из-за накопления ГАГ в тканях носо- и ротоглотки, повышенная вязкость сурфактанта в трахее способствуют прогрессирующей дыхательной недостаточности [21]. Но дыхательная мускулатура, как и другие скелетные мышцы, поддаются физическим тренировкам и адаптируются к перегрузкам. В литературе описано несколько клинических случаев тренировки дыхательной мускулатуры у пациентов с МПС с положительной динамикой [22].

Для оценки толерантности пациентов и объективизации функционального статуса использовали тест 6-минутной ходьбы, исследовали ФВД, измеряли ЧСС. Пациенты соблюдали стандартные рекомендации: тренировки дыхательной мускулатуры частотой от одного до двух раз в день продолжительностью 20-30 мин, 3-5 дней в неделю. Для достижения тренировочного эффекта и повышения интенсивности упражнений увеличивали максимальное давление вдоха (P<sub>imax</sub>), максимально – на 40% от начального. После 6-ти недельного курса лечения функция инспираторных мышц у пациентов с МПС улучшилась на 70% от первичных показателей. Через 6 недель к дыхательным упражнениям добавили ходьбу по коридору. В начале программы двигательная активность пациентов ограничивалась одышкой, тахикардией (до 200 ударов в минуту на 2-й минуте ходьбы), артралгиями и миалгиями. Благодаря аэробным тренировкам в течение 9-ти недель, средняя дистанция ходьбы пациентов с МПС возросла с 54 до 101 метров, одышка при ходьбе значительно регрессировала. Так же частота сердечных сокращений при регулярных интенсивных аэробных тренировках снизилась на 26,7% от максимальной в начале курса занятий. В результате занятий пациенты предъявляли жалобы на интенсивную боль в спине не с 3-й минуты ходьбы, а лишь к 6-ой [23]. Стоит так же отметить, что большинство пациентов, участвующих в исследовании, указали на улучшение качества жизни, повышение эмоционального фона и увеличение физической активности, необходимой для самообслуживания и социализации.

Данные исследования доказывают, что попытка повышения толерантности к физическим нагрузкам является рациональной тактикой реабилитационного ведения пациентов с МПС. Но существующих публикаций крайне недостаточно, клиницистам нужно больше информации для разработки комплексного реабилитационного подхода улучшения ФВД и повышения толерантности к нагрузкам у пациентов с МПС.

В России существуют утвержденные клинические рекомендации для ведения пациентов детского возраста

с МПС I типа. Так же, как и во всем мире, к лечению таких пациентов предлагают подходить комплексно, призывая специалистов мультидисциплинарной бригады. Ферментозаместительная терапия не менее важна, чем коррекция сопутствующей соматической патологии – проблемах опорно-двигательного аппарата, клапанной недостаточности, артериальной гипертензии, эпилепсии, нарушений со стороны зрительного анализатора, частых респираторных заболеваниях. Немаловажную роль играет работа психолога и попытка коррекции поведенческих нарушений у пациентов с некоторыми типами МПС, ведь часто интеллектуальный возраст таких пациентов ниже возраста физического развития.

Опубликованы несколько диссертационных работ на тему лечения и реабилитации пациентов с разными типами МПС в педиатрической практике [24, 25, 26, 27]. Но ни одной – по лечению взрослых пациентов с этим заболеванием. Отсутствует разработанный и утвержденный системный подход к обследованию и ведению больных старшего возраста с данной патологией.

### Выводы

На сегодняшний день специалисты в области физической и реабилитационной медицины мало информированы о клинических проявлениях данной патологии в силу ее редкости, особенно среди взрослого населения, что затрудняет попытки систематизировать подход к проблеме реабилитации пациентов с мукополисахаридозом. Исторически сложилось так, что пациентов с МПС наблюдали, в основном, врачи-педиатры. Однако благодаря эффективной терапии и надлежащему уходу за пациентами, продолжительность жизни людей с МПС увеличивается. Ожидается, что в ближайшие годы количество пациентов, доживающих до взрослого возраста, будет значительно возрастать. Данные о течении и прогрессировании болезни у пациентов с МПС должны

систематически фиксироваться, что значительно облегчит задачи лечащего врача и поможет контролировать течение заболевания. Также имеется необходимость в разработке специфических шкал, тестов и опросников, которые возможно применять не только в клинической практике, но и в повседневной жизни пациента для объективного контроля функционального состояния и прогрессирования заболевания.

Больные с МПС требуют пожизненной терапии, независимо от возраста. Внимания, уделяемого орфанным заболеваниям у пациентов взрослого возраста, явно недостаточно. В научной литературе представлено небольшое количество публикаций о комплексном подходе в лечении мукополисахаридоза. Существующие методы лечения зачастую не включают реабилитационные мероприятия в обязательную программу лечения. В результате после проведенного оперативного вмешательства, курса заместительной ферментативной терапии, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, противовоспалительной терапии, включающей НПВС и ГКС, направленной на купирование боли, пациент оказывается без комплексного подхода к восстановлению функциональных возможностей организма. К лечению МПС нечасто привлекают специалистов смежных специальностей. Оказание качественной помощи больным МПС невозможно без участия мультидисциплинарной бригады, правильного выбора варианта лечения, учитывающего индивидуальные особенности пациентов, а также без разработки и применения индивидуальных программ реабилитации в зависимости от их функциональных возможностей.

Таким образом, проблема реабилитации взрослых пациентов с МПС не освещена в полном объеме, сохраняет свою актуальность на данный момент времени и требует дальнейшего подробного изучения с точки зрения мультидисциплинарного подхода.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Taylor N.E., Dengel D.R., Lund T.C. *Polgreen Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach*. 2014; (7): 353-360.
2. Mitchell J., Berger K.I., Borgo A., Braunlin E.A., Burton B.K., Ghotme K.A., Kircher S.G., Molter D., Orchard P.J., Palmer J., Pastores G.M., Rapoport D.M., Wang R.Y., White K. Unique medical issues in adult patients with mucopolysaccharidoses. *European Journal of Internal Medicine*. 2016; (34): 2-10. DOI:10.1016/j.ejim.2016.05.017
3. Wraith J.E., Beck M., Giugliani R., Wraith J.E., Beck M., Clarke J., Martin R., Muenzer J. On behalf of the HOS Investigators. Initial report from the Hunter Outcome Survey. *Genetics in Medicine*. 2008; (10): 508-516. DOI:10.1097/gim.0b013e31817701e6
4. Harmatz P., Mengel K.E., Giugliani R., Valayannopoulos V., Lin S., Parini R., Guffon N., Burton B.K., Hendriks C.J., Mitchell J., Martins A., Jones S., Guelbert N., Vellodi A., Hollak C., Slasor P., Decker C. The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013; (109): 54-61.
5. White K.K., Harmatz P. Orthopedic management of mucopolysaccharide disease. *Journal of pediatric rehabilitation medicine*. 2010; (3): 47-56. DOI:10.3233/PRM-2010-0102
6. Hendriks C.J., Giugliani R., Harmatz P. Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Clinical Surveillance Program (CSP)*. 2011; (36): 373-384. DOI:10.1186/s13023-019-1074-9
7. White K.K., Karol L.A., White D.R., Hale S. Musculoskeletal manifestations of Sanfilippo Syndrome (mucopolysaccharidosis type III). *Journal of Pediatric Orthopaedic*. 2011; (31): 594-608. DOI: 10.1097/BPO.0b013e31821f5ee9
8. Боровикова О.И. Типы мукополисахаридозов и клинические проявления. *Счастливая беременность*. 2019: 47-51.
9. Lachman R., Martin K.W., Castro S., Basto M.A., Adams A., Teles E.L. Radiologic and neuroradiologic findings in the mucopolysaccharidoses. *Journal of pediatric rehabilitation medicine*. 2010; (3): 109-118. DOI:10.3233/PRM-2010-0115
10. Aldenhoven M., Wynn R.F., Orchard P.J., O'Meara A., Veys P., Fischer A., Valayannopoulos V., Neven B., Rovelli A., Prasad V.K., Tolar J., Allewelt H., Jones S., Parini R., Renard M., Bordon V., Wulffraat N.M., Koning T.J., Shapiro E.G., Kurtzberg J., Boelens J.J. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood*. 2015; (125): 2164-2172. DOI:10.1182/blood-2014-11-608075
11. Giugliani R., Herber S., Camargo de, Pinto L.L., Baldo G. Therapy for mucopolysaccharidosis VI: (Maroteaux-Lamy syndrome) present status and prospects. *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2014; 12(1): 152-158.
12. Hendriks C.J., Lavery C., Coker M., Ucar S.K., Jain M., Bell L., Lampe C. Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014; (9): 32 p. DOI:10.1186/1750-1172-9-32
13. White K.K., Jester A., Bache C.E., Harmatz P.R., Shediak R., Thacker M.M., Mackenzie W.G. Orthopedic management of the extremities in patients with Morquio A syndrome. *Journal of Children's Orthopaedics*. 2014; (8): 295-304.
14. Scarpa M., Almásy Z., Beck M., Scarpa M., Almásy Z., Beck M., Bodamer O., Bruce I.A., De Meirleir L., Guffon N., Guillén-Navarro E., Hensman P., Jones S., Kamin W., Kampmann C., Lampe C., Lavery C.A., Teles E.L., Link B., Lund A.M., Malm G., Pitz S., Rothera M., Stewart C., Tyłki-Szymańska A., van der Ploeg A., Walker R., Zeman J., Wraith J.E. Hunter Syndrome European Expert Council. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2011; (6): 72 p.

15. Hendriksz C.J., Berger K.I., Giugliani R., Harmatz P., Kampmann C., Mackenzie W.G., Raiman J., Villarreal M.S., Savarirayan R. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *American Journal of Medical Genetics A*. 2015; (167A): 11-25.
16. Thawrani D.P., Walker K., Polgreen L.E., Tolar J., Orchard P.J. Hip dysplasia in patients with Hurler syndrome (mucopolysaccharidosis type 1H). *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2013; (33): 635-643. DOI:10.1097/BPO.0b013e31829abfe0
17. O'heireamhoin S., Bayer T., Mulhall K.J. Total hip arthroplasty in mucopolysaccharidosis type 1H. *Case Reports in Orthopedics*. 2011; (2011): 832439. DOI:10.1155/2011/832439
18. Montaña A.M., Tomatsu S., Brusius A., Smith M., Orii T. Growth charts for patients affected with Morquio A disease. *American Journal of Medical Genetics part A*. 2008; (146A): 1286-1295. DOI:10.1002/ajmg.a.32281
19. Cimaz R., La Torre F. Mucopolysaccharidoses. *Current Rheumatology Reports*. 2014; (16): 389 p. DOI: 10.1007/s11926-013-0389-0
20. Прохорова Е.С., Уразгильдеев Р.З., Еремушкин М.А., Колышенков В.А. Современные подходы к лечению пациентов с ложными суставами и дефектами длинных костей нижних конечностей: аналитический обзор. *Вестник восстановительной медицины*. 2020; (2): 84-89. DOI:10.38025/2078-1962-2020-96-2-84-89
21. Lötters F., van Tol B., Kwakkel G., Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta analysis. *European Respiratory Journal*. 2002; (20): 570-576. DOI:10.1183/09031936.02.00237402
22. Savci S., Ozturk M., Inal-Ince D., Gultekin Z., Arikani H., Sivri H.S. Inspiratory muscle training in Morquio's syndrome: A case study. *Pediatric Pulmonology*. 2006; 41(12): 1250-1253. DOI:10.1002/ppul.20500
23. Larson J.L., Covey M.K., Wirtz S.E., Berry J.K., Alex C.G., Langbein W.E., Edwards L. Cycle ergometer and inspiratory muscle training in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999; (160): 500-507. DOI:10.1164/ajrccm.160.2.9804067
24. Еремушкин М.А. Реадаптация средствами функциональной терапии детей с остеохондроплазиями, сопровождающимися нанизмом и субнализмом: дис...к.м.н. ФГБУ "НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова" МЗ РФ. Москва. 1999: 159 с.
25. Михайлова Л.К., Кулешов А.А., Аржакова Н.И., Соколова Т.В., Ветрилэ М.С., Швачка И.В., Полякова О.А., Громов И.С. Синдром Марото-Лами - мукополисахаридоз VI типа: случай из практики (ошибки и осложнения), *Гений ортопедии*. 2017; 23(1): 80-84.
26. Переверзев В.С. Патология позвоночника у пациентов с мукополисахаридозом (МПС) различных типов: особенности диагностики и хирургического лечения: дис...к.м.н. ФГБУ "НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова" МЗ РФ. Москва. 2019: 176 с.
27. Вашакмадзе Н.Д. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозом в повышении эффективности их диагностики и лечения: дис...д.м.н. ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ. Москва. 2019: 306 с.

## REFERENCES

1. Taylor N.E., Dengel D.R., Lund T.C. *Polgreen Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach*. 2014; (7): 353-360.
2. Mitchell J., Berger K.I., Borgo A., Braunlin E.A., Burton B.K., Ghotme K.A., Kircher S.G., Molter D., Orchard P.J., Palmer J., Pastores G.M., Rapoport D.M., Wang R.Y., White K. Unique medical issues in adult patients with mucopolysaccharidoses. *European Journal of Internal Medicine*. 2016; (34): 2-10. DOI:10.1016/j.ejim.2016.05.017
3. Wraith J.E., Beck M., Giugliani R., Wraith J.E., Beck M., Giugliani R., Clarke J., Martin R., Muenzer J. On behalf of the HOS Investigators. Initial report from the Hunter Outcome Survey. *Genetics in Medicine*. 2008; (10): 508-516. DOI:10.1097/gim.0b013e31817701e6
4. Harmatz P., Mengel K.E., Giugliani R., Valayannopoulos V., Lin S., Parini R., Guffon N., Burton B.K., Hendriksz C.J., Mitchell J., Martins A., Jones S., Guelbert N., Vellodi A., Hollak C., Sasor P., Decker C. The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013; (109): 54-61.
5. White K.K., Harmatz P. Orthopedic management of mucopolysaccharide disease. *Journal of pediatric rehabilitation medicine*. 2010; (3): 47-56. DOI:10.3233/PRM-2010-0102
6. Hendriksz C.J., Giugliani R., Harmatz P. Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Clinical Surveillance Program (CSP)*. 2011; (36): 373-384. DOI:10.1186/s13023-019-1074-9
7. White K.K., Karol L.A., White D.R., Hale S. Musculoskeletal manifestations of Sanfilippo Syndrome (mucopolysaccharidosis type III). *Journal of Pediatric Orthopaedic*. 2011; (31): 594-608. DOI:10.1097/BPO.0b013e31821f5ee9
8. Borovikova O.I. Tipy mukopolisaharidozov i klinicheskie proyavleniya. [Types of mucopolysaccharidosis and clinical manifestations]. *Schastlivaya beremennost'*. 2019: 47-51 (In Russ.).
9. Lachman R., Martin K.W., Castro S., Basto M.A., Adams A., Teles E.L. Radiologic and neuroradiologic findings in the mucopolysaccharidoses. *Journal of pediatric rehabilitation medicine*. 2010; (3): 109-118. DOI:10.3233/PRM-2010-0115
10. Aldenhoven M., Wynn R.F., Orchard P.J., O'Meara A., Veys P., Fischer A., Valayannopoulos V., Neven B., Rovelli A., Prasad V.K., Tolar J., Allewelt H., Jones S., Parini R., Renard M., Bordon V., Wulffraat N.M., Koning T.J., Shapiro E.G., Kurtzberg J., Boelens J.J. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood*. 2015; (125): 2164-2172. DOI:10.1182/blood-2014-11-608075
11. Giugliani R., Herber S., Camargo de Pinto L.L., Baldo G. Therapy for mucopolysaccharidosis VI: (Maroteaux-Lamy syndrome) present status and prospects. *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2014; 12 (1): 152-158.
12. Hendriksz C.J., Lavery C., Coker M., Ucar S.K., Jain M., Bell L., Lampe C. Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014; (9): 32 p. DOI:10.1186/1750-1172-9-32
13. White K.K., Jester A., Bache C.E., Harmatz P.R., Shediach R., Thacker M.M., Mackenzie W.G. Orthopedic management of the extremities in patients with Morquio A syndrome. *Journal of Children's Orthopaedics*. 2014; (8): 295-304.
14. Scarpa M., Almássy Z., Beck M., Scarpa M., Almássy Z., Beck M., Bodamer O., Bruce I.A., De Meirleir L., Guffon N., Guillén-Navarro E., Hensman P., Jones S., Kamin W., Kampmann C., Lampe C., Lavery C.A., Teles E.L., Link B., Lund A.M., Malm G., Pitz S., Rothera M., Stewart C., Tytki-Szymańska A., van der Ploeg A., Walker R., Zeman J., Wraith J.E. Hunter Syndrome European Expert Council. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2011; (6): 72 p.
15. Hendriksz C.J., Berger K.I., Giugliani R., Harmatz P., Kampmann C., Mackenzie W.G., Raiman J., Villarreal M.S., Savarirayan R. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *American Journal of Medical Genetics part A*. 2015; (167A): 11-25.
16. Thawrani D.P., Walker K., Polgreen L.E., Tolar J., Orchard P.J. Hip dysplasia in patients with Hurler syndrome (mucopolysaccharidosis type 1H). *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2013; (33): 635-643. DOI:10.1097/BPO.0b013e31829abfe0
17. O'heireamhoin S., Bayer T., Mulhall K.J. Total hip arthroplasty in mucopolysaccharidosis type 1H. *Case Reports in Orthopedics*. 2011; (2011): 832439.
18. Montaña A.M., Tomatsu S., Brusius A., Smith M., Orii T. Growth charts for patients affected with Morquio A disease. *American Journal of Medical Genetics part A*. 2008; (146A): 1286-1295. DOI:10.1002/ajmg.a.32281
19. Cimaz R., La Torre F. Mucopolysaccharidoses. *Current Rheumatology Reports*. 2014; (16): 389 p. DOI:10.1007/s11926-013-0389-0
20. Прохорова Е.С., Уразгильдеев Р.З., Еремушкин М.А., Колышенков В.А. Современные подходы к лечению пациентов с ложными суставами и дефектами длинных костей нижних конечностей: аналитический обзор. [Modern treatment approaches in patients with false joints and lower extremities long bones defects: analytical review]. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2020; (2): 84-89. DOI:10.38025/2078-1962-2020-96-2-84-89 (In Russ.).
21. Lötters F., van Tol B., Kwakkel G., Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta analysis. *European Respiratory Journal*. 2002; (20): 570-576. DOI:10.1183/09031936.02.00237402
22. Savci S., Ozturk M., Inal-Ince D., Gultekin Z., Arikani H., Sivri H.S. Inspiratory muscle training in Morquio's syndrome: A case study. *Pediatric Pulmonology*. 2006; 41(12): 1250-1253. DOI:10.1002/ppul.20500
23. Larson J.L., Covey M.K., Wirtz S.E., Berry J.K., Alex C.G., Langbein W.E., Edwards L. Cycle ergometer and inspiratory muscle training in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999; (160): 500-507. DOI:10.1164/ajrccm.160.2.9804067

24. Eremushkin M.A. *Readaptaciya sredstvami funkcional'noj terapii detej s osteohondroplaziyami, soprovozhdayushchimisya nanizmom i subnanizmom.* Kand, Diss. [Re-adaptation by means of functional therapy of children with osteochondroplasia, accompanied by nanism and subnanism. Cand. Diss.]. FGBU "NMIC TO im. N.N. Priorova" MZ RF. Moscow. 1999: 159 p. (In Russ.).
25. Mihajlova L.K., Kuleshov A.A., Arzhakova N.I., Sokolova T.V., Vetrile M.S., Shvachka I.V., Polyakova O.A., Gromov I.S. *Sindrom Maroto-Lami - mukopolisaharidoz VI tipa: sluchaj iz praktiki (oshibki i oslozhneniya).* [Maroto-Lamy syndrome - mucopolysaccharidosis type VI: a case from practice (errors and complications)]. *Genij ortopedii.* 2017; 23(1): 80-84 (In Russ.).
26. Pereverzev V.S. *Patologiya pozvonochnika u pacientov s mukopolisaharidozom (MPS) razlichnyh tipov: osobennosti diagnostiki i hirurgicheskogo lecheniya.* Kand, Diss. [Spinal pathology in patients with mucopolysaccharidosis (MPS) of various types: features of diagnosis and surgical treatment: Cand. Diss.]. "NMIC TO im. N.N. Priorova" MZ RF. Moscow. 2019: 176 p. (In Russ.).
27. Vashakmadze N.D. *Mul'tidisciplinarnye principy vedeniya detej s mukopolisaharidozom v povyshenii effektivnosti ih diagnostiki i lecheniya.* Dokt, Diss. [Multidisciplinary principles of management of children with mucopolysaccharidosis in improving the efficiency of their diagnosis and treatment: Doct. Diss.]. FGAU "NMIC zdorov'ya detej" MZ RF. Moscow. 2019: 306 p. (In Russ.).

**Информация об авторах:**

**Еремушкин Михаил Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом ортопедии, биомеханики, кинезитерапии и мануальной терапии, главный научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии, e-mail: EremushkinMA@nmicrk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3452-8706>

**Ответчикова Дарья Игоревна**, врач травматолог-ортопед, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии, e-mail: dash.otvet@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6939-3664>

**Ответчиков Игорь Николаевич**, кандидат медицинских наук, врач-уролог, городская клиническая больница №17 Департамента здравоохранения Москвы, e-mail: igornik28@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3247-5468>

**Кольшенков Василий Андреевич**, научный сотрудник отдела ортопедии, биомеханики, кинезитерапии и мануальной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии, e-mail: vasilij4kol@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7211-6198>

**Information about the authors:**

**Mikhail A. Eremushkin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Orthopedics, Biomechanics, Kinesitherapy and Manual Therapy Department, Chief Researcher, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, e-mail: EremushkinMA@nmicrk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3452-8706>

**Daria I. Otvetchikova**, Traumatologist, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, e-mail: dash.otvet@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6939-3664>

**Igor N. Otvetchikov**, PhD, Clinical hospital №17, e-mail: igornik28@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3247-5468>

**Vasilij A. Kolyshenkov**, Researcher of Orthopedics, Biomechanics, Kinesitherapy and Manual Therapy Department, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, e-mail: vasilij4kol@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7211-6198>

