

## Болезнь Помпе с поздним началом: предварительные результаты ферментозаместительной терапии

Л. П. Смертина<sup>1,2</sup>, Ф. И. Аушева<sup>2</sup>, А. В. Грязнов<sup>2</sup>, Д. А. Светлаков<sup>2</sup>, Л. Н. Колбасин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Сургутский государственный университет; Россия, 628400 Сургут, ул. Ленина, 1;

<sup>2</sup>бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница»; Россия, 628408 Сургут, ул. Энергетиков, 14;

<sup>3</sup>бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»; Россия, 628400 Сургут, ул. Ленина 69/1

**Контакты:** Смертина Любовь Порфирьевна [smertina@yandex.ru](mailto:smertina@yandex.ru)

Болезнь Помпе – орфанный наследственная болезнь накопления, связанная с дефицитом лизосомного фермента алглюкозидазы альфа. Проявления заболевания связаны с патологическим отложением гликогена в тканях организма в результате мутации гена *GAA* и последующего снижения активности фермента алглюкозидазы альфа или кислой мальтазы. Разнообразие фенотипических форм и разная степень поражения скелетных и дыхательных мышц, кардиомиоцитов и внутренних органов в значительной степени затрудняет постановку диагноза и начало лечения пациентов с болезнью Помпе. Представлен доказанный клинический случай болезни Помпе с поздним началом с оценкой состояния до лечения и предварительные результаты после 4 курсов ферментозаместительной терапии.

**Ключевые слова:** болезнь Помпе с поздним началом, ферментозаместительная терапия, Майозайм, ген *GAA*, алглюкозидаза альфа, кислая мальтаза

**Для цитирования:** Смертина Л. П., Аушева Ф. И., Грязнов А. В. и др. Болезнь Помпе с поздним началом: предварительные результаты ферментозаместительной терапии. *Нервно-мышечные болезни* 2019;9(2):43–9.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-2-43-49

### Late-onset Pompe disease: preliminary results of enzyme replacement therapy

L. P. Smertina<sup>1,2</sup>, F. I. Ausheva<sup>2</sup>, A. V. Gryaznov<sup>2</sup>, D. A. Svetlakov<sup>2</sup>, L. N. Kolbasin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Surgut State University; 1 Lenina St., Surgut 628400, Russia;

<sup>2</sup>Budgetary institution of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra “Surgut district clinical hospital”; 14 Energetikov St., Surgut 628408, Russia;

<sup>3</sup>Budgetary institution of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra “District Cardiological Dispensary” Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery “; 69/1 Lenin St., Surgut 628400; Russia

Pompe disease is an orphan hereditary accumulation disease associated with a deficiency of the lysosomal enzyme *alglucosidase alpha*. Manifestations of the disease are associated with pathological deposition of glycogen in body tissues as a result of *GAA* gene mutation and subsequent reduction in the activity of the enzyme *alglucosidase alpha* or acid maltase. The variety of phenotypic forms and varying degrees of damage to the skeletal and respiratory muscles, cardiomyocytes and internal organs greatly complicates the diagnosis and treatment of patients with Pompe's disease. This article describes the clinical case of late-onset Pompe disease, which was followed by a course of enzyme replacement therapy, as well as an assessment of the condition before and after treatment and preliminary results.

**Key words:** late-onset Pompe disease, enzyme replacement therapy, myozyme, *GAA* gene, *alglucosidase alpha* acidic maltase

**For citation:** Smertina L. P., Ausheva F. I., Gryaznov A. V. et al. Late-onset Pompe disease: preliminary results of enzyme replacement therapy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2019;9(2):43–9.

Болезнь Помпе (БП), или гликогеноз II типа, – редкое наследственное заболевание, описанное в 1932 г. голландским патологоанатомом И. К. Помпе [1]. Заболевание связано с рецессивной мутацией в аутосомном гене *GAA*, который кодирует лизосомный фермент алглюкозидазу альфа, или кислую мальтазу. Описано

более 450 мутаций гена *GAA* при БП [2]. Дефицит фермента приводит к генерализованному накоплению гликогена в тканях организма, но преимущественно в кардиомиоцитах и поперечно-полосатых мышечных волокнах. Сегодня БП по времени дебюта классифицируется на младенческую форму (развитие симптомов

на 1-м году жизни) и форму с поздним началом (БППН) (дебют болезни после 1-го года жизни, причем симптомы могут проявляться в любом возрасте). Для младенческой формы БП наряду с миопатическими проявлениями характерна полиорганная патология, и в первую очередь кардиомиопатия, гепатомегалия и макроглоссия. В дебюте для взрослых пациентов больше характерны неспецифические жалобы, в основном связанные со слабостью скелетных мышц плечевого и тазового пояса, а на развернутых стадиях — дыхательной мускулатуры. При этом кардиомиопатия является редкой находкой [3]. Состояние отличается медленно прогрессирующим течением, что также приводит к изменению осанки (кифозу, сколиозу). Наряду с наиболее частыми проявлениями в литературе описаны случаи вовлечения лицевой мускулатуры (асимметричный птоз), макроглоссия, дизурические и диспепсические расстройства, которые также должны насторожить в плане исключения БП [4]. Фенотипическая гетерогенность затрудняет диагноз БППН и увеличивает среднее время его постановки, по данным литературы, до 5–7 лет [5, 6].

С 2006 г. в мировую практику введена ферментозаместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантной человеческой аллглюкозидазой альфа (препарат Майозайм®), который также был зарегистрирован в России в 2013 г. Опыт применения и эффективность препарата Майозайм обобщены в многочисленных исследованиях [6–10], а также предложены рекомендации по началу и прекращению ФЗТ [11].

Представлен клинический разбор наблюдения пациента с БППН и особенности течения заболевания на фоне ФЗТ.

### Клиническое наблюдение

**Пациентка С., 34 лет,** обратилась с жалобами на слабость и утомляемость скелетных мышц, преимущественно в проксимальных отделах конечностей, что проявлялось затруднениями при ходьбе по лестнице, вставании с корточек, перемене положения тела (невозможность лечь и встать из положения лежа без помощи рук), боль и чувство усталости в поясничной области при длительных статических нагрузках, слабость мышц плечевого пояса (невозможность причесться), а также одышку при подъеме на 1 лестничный пролет или при ходьбе более чем на 100 м. При детальном опросе пациентка сообщила, что наряду со слабостью мышц с возраста 25 лет беспокоят периодические запоры до 2 дней и более.

**При осмотре:** рост 175 см, масса тела 81 кг, индекс массы тела — 26,5 кг/м<sup>2</sup> (избыточная масса тела по классификации ВОЗ).

**В неврологическом статусе** при отсутствии нарушений со стороны черепных нервов, лицевой мускулатуры, когнитивных функций, координаторной и чувствительной сферы выявлено снижение силы мышц в проксималь-

ных отделах конечностей (до 3 баллов). Со стула встает с дополнительной опорой на руки, не может самостоятельно встать с корточек, сесть в постели из положения лежа на спине без поворота на бок и без помощи рук. При ходьбе обращает на себя внимание слабость ягодичных мышц и бедер, что проявляется «утиной», переваливающейся походкой. Сила в дистальных мышцах рук и ног — 5 баллов. Определяется атрофия мышц плечевого пояса с симптомом «крыловидных» лопаток, ягодичных мышц. Мышечный тонус в конечностях снижен. Глубокие рефлексы с рук и ног торпидные, D=S. Патологических знаков нет. При оценке кашлевого толчка — недостаточное напряжение мышц передней стенки живота.

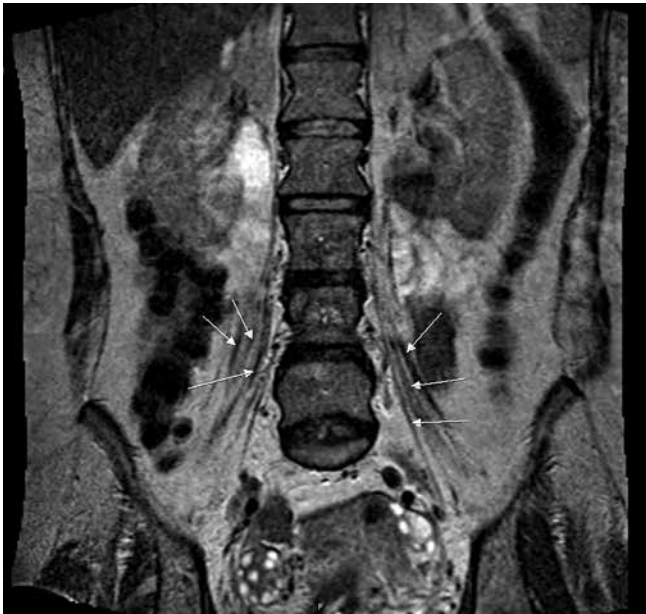
При проведении теста 6-минутной ходьбы проходит 227 м (III функциональный класс по NYHA (New York Heart Association Functional Classification)) [12].

**Анамнез заболевания.** До 25 лет справлялась с любыми физическими нагрузками и считала себя полностью здоровой, когда впервые отметила слабость в мышцах бедер. В течение 5 лет состояние субъективно оставалось без динамики, пациентка испытывала трудности преимущественно при выходе из машины. Пациентка обращалась к врачу и наблюдалась с диагнозом «остеохондроз, вегетативная дисфункция». После 30 лет отметила нарастание слабости: стало трудно вставать со стула, подниматься с корточек, по лестнице. Впервые появилась одышка при физической нагрузке. В 34 года (2017 г.) не смогла подняться в автобус без посторонней помощи.

При обследовании в марте 2017 г. предварительный диагноз при обращении в Сургутскую окружную клиническую больницу был пересмотрен на основании осмотра и результатов дополнительных исследований: предположена наследственная пояснично-конечностная мышечная дистрофия. Выявлено повышение креатинфосфокиназы до 689,0 Ед/л (норма до 167 Ед/л), миоглобина до 390,7 мкг/л (при норме до 76 мкг/л), активности трансаминаз — аланинаминотрансферазы до 88,0 Ед/л (при норме до 32 Ед/л) и аспартатаминотрансферазы до 101,0 Ед/л (при норме 33 Ед/л).

В представленных пациенткой результатах электромиографии (ЭМГ) *m. deltoideus* и *m. quadriceps femoris* игольчатыми электродами отклонений от нормы выявлено не было. Повторная ЭМГ на базе Сургутской окружной клинической больницы игольчатым электродом *m. gluteus maximus* и *mm. paravertebralis* на грудном уровне, в которых отмечалось снижение силы, при отсутствии спонтанной активности обнаружены выраженные потенциалы вкальвания, снижение средней длительности и амплитуды, увеличение полифазии (>20 %), а также изменение рекрутирования потенциалов двигательных единиц по миогенному типу.

Рентгенография органов грудной клетки — без патологии. На эхокардиографии размеры камер сердца в пределах нормы. Систолическая функция желудочков не изменена. Электрокардиограмма без особенностей.



Пациентка С., 34 лет. Магнитно-резонансная томография мышц спины в режиме T2 в коронарной проекции: выраженная гипотрофия и фиброзное изменение частично сохранившихся пучков *mm. iliopsoas* (обозначены стрелками)

Patient S., 34 years. Magnetic resonance imaging of the back muscles in T2 mode in coronary projection: pronounced hypotrophy and fibrous change of partially preserved *mm. iliopsoas* (indicated by arrows)

Ультразвуковое исследование печени патологии не выявило. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в сосудистом режиме изменений, в том числе мальформаций, не выявила.

По данным МРТ мышцы бедер выявлены атрофия с жировым замещением мышечной ткани преимущественно в задней группе мышц (*m. semitendinosus*, *m. biceps femoris*), атрофия ягодичных и приводящих мышц, в передней группе аналогичные изменения в нижней порции *m. rectus femoris*. В поясничном отделе выявлена значимая атрофия *m. iliopsoas* (см. рисунок).

Компьютерная спирография функции внешнего дыхания проводилась до начала лечения и после 8 процедур ФЗТ (см. таблицу).

Больная была консультирована генетиком, для исключения БП проведено исследование образца крови методом DBS, которое выявило снижение активности альфа-глюкозидазы. Диагноз БП был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием в ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН в лаборатории селективного скрининга. Методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена *GAA* (референсная последовательность: NM\_000152.3). Исследованы экзоны гена и прилегающие к ним интронные области. Выявлено изменение нуклеотидной последовательности с.-32-13T>G в гетерозиготном состоянии, описанное в международной базе данных по мутациям HGMD (CS941489). Выявлено изменение нуклеотидной последовательности с.307T>G, приводящее к замене p.C103G

в гетерозиготном состоянии (из международной базы данных по мутациям HGMD (CM040049)).

По данным проведенного клинического анализа, результатов обследования и обнаружения снижения активности лизосомного фермента альфа-глюкозидазы альфа был поставлен диагноз болезнь Помпе с поздним началом. Диагноз был подтвержден данными молекулярно-генетического исследования.

Пациентке была рекомендована ФЗТ препаратом Майозайм по стандартной схеме 20 мг/кг 1 раз в 2 нед внутривенно капельно, однако реально получить доступ к препарату пациентка смогла только через 7 мес от момента постановки диагноза и выдачи рекомендаций. За это время отмечено ухудшение состояния в виде нарастания слабости в мышцах конечностей, шеи и аксиальной мускулатуры, пациентка также сообщила об исчезновении позывов к акту дефекации.

На момент предоставления описания клинического случая пациентка получила 9 инфузий препарата Майозайм. После 8 процедур внутривенного введения ФЗТ проведено повторное исследование дыхательной функции. Отмечено улучшение респираторных показателей (см. табл.). Даже с учетом непродолжительного времени лечения отмечается положительная динамика. Пациентка сообщила об исчезновении боли в мышцах спины, появлении позыва к акту дефекации, появилась возможность приведения бедра к животу в положении сидя и лежа без помощи рук, отмечено улучшение дыхательной функции. При проведении теста 6-минутной ходьбы после 4 инфузий проходимое расстояние составило 395 м (II класс по NYHA).

### Обсуждение

Несмотря на многочисленные отечественные и зарубежные публикации [8, 11, 13, 18], диагностика БППН остается большой проблемой. Средняя задержка диагноза по-прежнему составляет в среднем 5–7 лет, по данным литературы [5, 6], а в России эта цифра значительно выше – до 10 лет и более [13]. Малая настороженность неврологов и врачей смежных специальностей по поводу БППН является основной причиной недостаточного выявления данного орфанного заболевания, для которого сегодня имеется ФЗТ. Большой возрастной диапазон появлений первых признаков БППН, многообразие фенотипических проявлений, возможность длительной компенсации мышечного дефекта, различия в скорости прогрессирования изменений – все это также способствует задержке постановки диагноза [3, 15–19].

В представленном клиническом случае при диагностике в первую очередь обращало на себя внимание сочетание жалоб у молодой женщины на слабость мышц плечевого и тазового пояса с дыхательными нарушениями, которые не имели убедительного терапевтического объяснения. В Сургутской областной клинической больнице алгоритм диагностического поиска был построен на основании уточнения

Результаты спирографии у пациентки С., 34 лет, с болезнью Помпе с поздним началом перед началом и после 8 процедур ферментозаместительной терапии

The results of spirometry the patient S., 34 years with late-onset Pompe disease before and after 8 treatments enzyme replacement therapy

Показатель Index	Перед началом лечения (% от должной) Before treatment (% of expected value)	После 8 инфузий препарата Майозайм Results after 8 Mayozyne infusions	
		% от должной % of expected value	Увеличение показателей по сравнению с предыдущим измерением, % The increase in performance compared with previous measurements, %
<b>Спирография в положении сидя</b> Spirometry in a sitting position			
ЖЕЛ <sub>макс</sub> VC <sub>in max</sub>	103,4	120,2	16,8
РО <sub>выд</sub> ERV	119,9	127,4	7,6
ФЖЕЛ FVC	99,1	122,7	23,6
ОФВ <sub>1</sub> FEV <sub>1</sub>	82,3	116,8	34,5
ПСВ PEF	43,1	99,9	56,9
МОС <sub>25</sub> MEF <sub>25</sub>	50,6	98,3	47,7
МОС <sub>50</sub> MEF <sub>50</sub>	85,7	94,4	8,7
МОС <sub>75</sub> MEF <sub>75</sub>	75,7	104,9	29,2
<b>Спирография в положении лежа</b> Spirometry in a prone position			
ЖЕЛ <sub>макс</sub> VC <sub>in max</sub>	75,5	92,4	16,9
РО <sub>выд</sub> ERV	81,7	69,9	11,9
ФЖЕЛ FVC	77,1	91,6	14,5
ОФВ <sub>1</sub> FEV <sub>1</sub>	66,3	72,9	6,6
ПСВ PEF	55,4	68,6	13,2
МОС <sub>25</sub> MEF <sub>25</sub>	58,0	66,0	8,1
МОС <sub>50</sub> MEF <sub>50</sub>	50,2	42,8	7,4
МОС <sub>75</sub> MEF <sub>75</sub>	37,1	29,9	7,2

**Примечание.** ЖЕЛ<sub>макс</sub> – жизненная емкость легких максимальная; РО<sub>выд</sub> – резервный объем выдоха; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 с; ПСВ – пиковая скорость выдоха; МОС<sub>25</sub> – мгновенная объемная скорость при выдохе 25 % ФЖЕЛ; МОС<sub>50</sub> – мгновенная объемная скорость при выдохе 50 % ФЖЕЛ; МОС<sub>75</sub> – мгновенная объемная скорость при выдохе 75 % ФЖЕЛ.

Note. VC<sub>in max</sub> – maximum vital capacity; ERV – expiratory reserve volume; FVC – forced vital capacity; FEV<sub>1</sub> – forced expiratory volume in 1 s; PEF – peak expiratory flow; MEF<sub>25</sub> – maximum expiratory flow 25 % expiration ERV; MEF<sub>50</sub> – maximum expiratory flow 50 % expiration ERV; MEF<sub>75</sub> – maximum expiratory flow 75 % expiration ERV.

симптомов, поиска нейрофизиологических отклонений в клинически пораженных мышцах и в случае их обнаружения проведение всех дополнительных биохимических и инструментальных исследований.

При оценке мышечного статуса до момента установления диагноза недостаточное внимание уделили вовлечению мышц плечевого и тазового пояса при отсутствии поражения дистальных отделов рук и ног,

а также диссоциации между значительным снижением силы мышц передней группы бедра (*m. quadriceps femoris* – 4–4,5 балла) и *mm. iliopsoasi* (пациентка не могла произвести сгибание и супинацию бедра в тазобедренном суставе без помощи рук). Не проводились моторные тесты по оценке функции дельтовидной мышцы, мышц, стабилизирующих лопатку, и мышц передней стенки живота, в которых выявлено снижение силы, несмотря на очевидное нарушение их функции, на которые указывала пациентка уже на ранних этапах развития болезни. Отсутствие изменений в первом ЭМГ-исследовании, в котором оценивали мышцы плечевого пояса и бедра, наименее пораженные на момент обследования, остановило диагностический поиск в сторону возможного первично-мышечного заболевания.

В пользу первично-мышечного уровня поражения послужил фенотип поражения мышц поясов, соответствующий пояснично-конечностной мышечной дистрофии, умеренное повышение креатинфосфокиназы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы; изменение на ЭМГ игольчатыми электродами по миопатическому типу в пораженных мышцах, а также характерный для гликогеноза II типа паттерн избирательного поражения мышц на МРТ. Обнаружение снижения активности алглюкозидазы альфа и последующее подтверждение мутаций гена *GAА* подтвердили диагноз БП. В России анализ наследственных болезней обмена веществ проводится бесплатно в лаборатории селективного скрининга ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН при поддержке компании «Джензайм» группы «Санофи».

Особенностью случая является отсутствие каких-либо субъективных признаков поражения скелетных мышц до возраста 25 лет, крайне медленное развитие слабости мышц поясов с последующим (или параллельным, но крайне медленным) появлением дыхательных нарушений, которые сначала относили к «одышке при избыточном весе» и гиподинамии. А также резкое ухудшение состояния за период 8 мес наблюдения до начала ФЗТ – нарастание слабости мышц и усугубление дыхательных нарушений по данным объективной оценки. Последнее обстоятельство отражает вариабельность динамики изменений легочной функции при БППН по данным литературы [20]. Показано отсутствие достоверной корреляции между нарушением дыхательной функции и локомоторными возможностями у пациентов с БППН, что ставит вопрос о необходимости отдельной оценки этих нарушений. Возраст развития слабости дыхательных и скелетных мышц

может не совпадать по времени и сильно варьирует у разных пациентов, тяжесть болезни не коррелирует с возрастом больного, а в некоторых случаях отмечено парадоксальное улучшение или стабилизация легочной функции без лечения до 15 лет с момента обнаружения [17].

Известно, что при БП отмечается системное отложение гликогена, в том числе в гладких мышцах кишечника и мочевого пузыря [11, 21]. Обсуждаемая пациентка предъявляла многолетние жалобы на продолжительные запоры, а перед началом лечения – на отсутствие позывов к акту дефекации, которые можно предположительно отнести к нарушению функции желудочно-кишечного тракта в рамках основного заболевания. Это подтверждается быстрым улучшением акта дефекации на фоне ФЗТ. Ранее связь улучшения функции выделительной системы также наблюдалось на фоне ФЗТ у больного с БППН [11].

Об эффективности ФЗТ у пациентов с БП рекомендуют судить через 2 года от начала ее проведения [22]. Накопленный опыт показал, что независимо от формы заболевания у пациентов с БП применение ФЗТ приводит к стабилизации или улучшению состояния, причем при младенческой форме в первую очередь уменьшаются проявления кардиомиопатии и в меньшей степени симптомы миопатии. При БППН положительный эффект в основном отражается в изменении функции скелетных мышц.

Несмотря на непродолжительность наблюдения за эффективностью ФЗТ, у обсуждаемой пациентки отмечены обнадеживающий регресс мышечной слабости сгибателей бедер и улучшение результатов теста 6-минутной ходьбы.

### Заключение

Болезнь Помпе с поздним началом, несмотря на диагностическую редкость, требует особого внимания клиницистов разного профиля, и в первую очередь неврологов, пульмонологов и гастроэнтерологов. Обнаружение у пациента жалоб на слабость мышц в сочетании с дыхательными нарушениями и/или неблагополучие со стороны желудочно-кишечного тракта должно насторожить относительно возможного наличия наследственной болезни накопления – гликогеноза II типа. Доступная методика скрининга активности алглюкозидазы альфа по сухому пятну крови позволяет своевременно предположить и в дальнейшем подтвердить диагноз при генетическом исследовании. ФЗТ у пациентов с БППН приводит к улучшению качества жизни и замедляет прогрессирование заболевания.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Lim J.-A., Li L., Raben N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. *Front Aging Neurosci* 2014;6:177. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00177. PMID: 25183957.
- Kishnani, P.S., Amartino H.M., Lindberg C. et al. Methods of diagnosis of patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab* 2014;113(1–2):84–91. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.07.014. PMID: 25085280.
- Preisler N., Lukacs Z., Vinge L. et al. Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol Genet Metab* 2013;110:287–9. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.08.005. PMID: 24011652.
- Schuller A., Wenningers S., Strigl-Pill N., Schoer B. Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2012;160C:80–8. DOI: 10.1002/ajmg.c.31322. PMID: 22253010.
- Boentert M., Prigent H., Várdi K. et al. Practical Recommendations for diagnosis and management of respiratory muscle weakness in late-onset Pompe disease. *Int J Mol Sci* 2016;17:1–17. DOI: 10.3390/ijms17101735. PMID: 27763517.
- Chan J., Kazi Z.B., Desai A.K. et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe Disease: a systematic literature review. *Mol Genet Metab* 2017;120(3):163–72. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.12.004. PMID: 28185884.
- Schoer B., Stewart A., Kanters S. et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2017;264(4):621–30. DOI: 10.1007/s00415-016-8219-8. PMID: 27372449.
- Filosto M., Cotti P.S., Ravaglia S. et al. Assessing the Role of Anti rh-GAA in Modulating Response to ERT in a Late-Onset Pompe Disease Cohort from the Italian GSDII Study Group. *Adv Ther* 2019;36(5):1177–89. DOI: 10.1007/s12325-019-00926-5. PMID: 30879255.
- Andreassen C., Schlutter J., Vissing J., Andersen H. Effect of enzyme replacement therapy on isokinetic strength for all major muscle groups in four patients with Pompe disease—a long-term follow-up. *Mol Genet Metab* 2014;112(1):40–3. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.02.015. PMID: 24685124.
- Pena L.D.M., Barohn R.J., Byrne B.J. et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy avalglucosidase alfa (neoGAA) in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated patients with late-onset Pompe disease: A phase 1, open-label, multicenter, multinational, ascending dose study. *Neuromuscul Disord* 2019;29(3):167–86. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.12.004. PMID: 30770310.
- Никитин С.С., Ковальчук М.О., Захарова Е.Ю. и др. Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России. Нервно-мышечные болезни 2014;1:62–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-1-62-68. [Nikitin S.S., Kovalchuk M.O., Zaharova E.U., Tsvileva V.V. Late-onset Pompe disease: first clinical description in Russia. *Nervo-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2014;(1):62–8. (In Russ.)].
- Bohannon R.W., Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract* 2017;23(2):377–81. DOI: 10.1111/jep.12629. PMID: 27592691.
- Курбатов С.А., Никитин С.С., Захарова Е.Ю. Болезнь Помпе с поздним началом с фенотипом пояснично-конечностной миодистрофии. Нервно-мышечные болезни 2015;5(3):62–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-62-68. [Kurbatov S.A., Nikitin S.S., Zakharova E.Y. Late-onset Pompe disease with phenotype of the limb-girdle muscular dystrophy. *Nervo-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2015;5(3):62–68. (In Russ.)].
- Pompe J.C. Over idiopatische hypertrophie van het hart. *Ned Tijdschr Geneesk* 1932;76:304–12.
- Bischoff G. Zum klinischen bild der glykogen-speicherungs-krankheit (glykogenose). *Zeitschrift für Kinderheilkunde* 1932;52(6):722–6. DOI: 10.1007/BF02248461.
- Chan J., Desai A.K., Kazi Z.B. et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab* 2017;120:163–72. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.12.004. PMID: 28185884.
- Pellegrini N., Laforet P., Orlikowski D. et al. Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *Eur Respir J* 2005;26:1024–31. DOI: 10.1183/09031936.05.00020005. PMID: 16319331.
- Forsha D., Li J.S., Smith P.B. et al. Cardiovascular abnormalities in late onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. *Genet Med* 2011;13:625–31. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181242966. PMID: 21543987.
- Gutiérrez-Rivas E., Bautista J., Vilchez J.J. et al. Targeted screening for the detection of Pompe disease in patients with unclassified limb-girdle muscular dystrophy or asymptomatic hyperCKemia using dried blood: A Spanish cohort. *Neuromuscul Disord* 2015;25(7):548–53. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.04.008. PMID: 25998610.
- Berger K.I., Chan Y., Rom W.N. et al. Progression from respiratory dysfunction to failure in late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2016;26(8):481–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.05.018. PMID: 27297666.
- Клюшников С.А., Загоровская Т.Б., Курбатов С.А. и др. Клинический случай болезни Помпе с поздним началом. Нервные болезни 2015;2:38–43. [Klyushnikov S.A., Zagorovskaya T.B., Kurbatov S.A. et al. A clinical case of late-onset pump disease. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases* 2015;2:38–43. (In Russ.)].
- van der Ploeg A.T., Kruijsaar M.E., Toscano A. et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol* 2017;4(6):768–e31. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.6472. PMID: 28477382.

**Вклад авторов**

Л.П. Смертина: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, постановка задачи, разработка дизайна статьи, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение текста;

Ф.И. Аушева, А.В. Грязнов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Л.Н. Колбасин, Д.А. Светлаков: поиск и обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

**Authors' contributions**

L.P. Smertina: writing the text of the article, reviewing publications on the topic of the article, setting the problem, developing the design of the article, analyzing and interpreting the data, final approval of the article's text;

F.I. Ausheva, A.V. Gryaznov: data acquisition for analysis, analysis of the data obtained;

L.N. Kolbasin, D.A. Svetlakov: search and review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

Л.П. Смертина/L.P. Smertina: <http://orcid.org/0000-0002-0318-3960>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.