

Европейское соглашение по применению ферментной заместительной терапии у взрослых пациентов с болезнью Помпе: 10-летний опыт¹

A. T. van der Ploeg^a, M. E. Kruijshaar^a, A. Toscano^{b,1}, P. Laforet^{c,1}, C. Angelini^{d,1}, R. H. Lachmann^e, S. I. Pascual Pascual^{f,g}, M. Roberts^{h,1}, K. Rosler^{i,1}, T. Stulnig^j, P. A. van Doorn^k, P. Y. K. Van den Bergh^{l,1}, J. Vissing^{m,1}, B. Schoser^{n,1}, On behalf of the European Pompe Consortium²

^aCenter for Lysosomal and Metabolic Diseases, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands;

^bDepartment of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy;

^cParis-Est, Referral Center for Neuromuscular Disorders, Pitie-Salpetriere Hospital, Assistance Publique Hopitaux de Paris, Paris, France;

^dFondazione S. Camillo Hospital, IRCCS, Venice, Italy;

^eCharles Dent Metabolic Unit, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK;

^fServicio de Neuropediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid;

^gDepartment of Paediatrics, Universidad Autonoma de Madrid, Madrid, Spain;

^hDepartment of Neurology, Salford Royal NHS Foundation Trust, Salford, UK;

ⁱNeuromuscular Centre, University Department of Neurology, Inselspital, Bern, Switzerland;

^jDepartment of Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria;

^kDepartment of Neurology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands;

^lDepartment of Neurology, Neuromuscular Reference Centre, University Hospitals St-Luc, Brussels, Belgium;

^mCopenhagen Neuromuscular Center, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark;

ⁿFriedrich-Baur-Institute, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany

Контакты: Ans T. van der Ploeg a.vanderploeg@erasmusmc.nl

Перевод: Сергей Сергеевич Никитин

Введение. Болезнь Помпе — редкое наследственное мышечное заболевание, для лечения которого с 2006 г. применяют ферментную заместительную терапию. В документе представлены последние рекомендации по началу и прекращению ферментной заместительной терапии у взрослых пациентов.

Методы. В ходе Европейского консорциума по болезни Помпе эксперты из 11 европейских стран обсудили данные литературы об эффективности ферментной заместительной терапии у взрослых пациентов на основании оценки показателей прогноза клинического течения и качества жизни больных. В данной статье представлены результаты обсуждений 3 согласительных совещаний во время консорциума.

Результаты. Специалисты пришли к соглашению относительно подтверждения диагноза болезни Помпе, сроков начала ферментной заместительной терапии, показаний и условий ее прекращения и применения во время беременности. Общее соглашение по перечисленным вопросам принято на основании мнения экспертов и подтверждено данными литературы. При проведении исследований в группах были получены данные о положительном эффекте ферментной заместительной терапии. Анализ проводили при оценке 586 взрослых пациентов из 1 клинического испытания и 43 наблюдательных исследований. Обратили внимание на индивидуальные различия в эффективности лечения, обнаруженные в отдельных сообщениях. В 11 наблюдательных исследованиях, включающих пациентов с тяжелой степенью поражения, также была доказана эффективность ферментной заместительной терапии. Исследования эффектов лечения у больных на доклинической стадии заболевания отсутствуют.

Выводы. В ходе 1-го Европейского консорциума на основании международного экспертного мнения составлены рекомендации по началу и прекращению ферментной заместительной терапии у взрослых пациентов с болезнью Помпе.

Ключевые слова: взрослые пациенты, алглюкозидаза альфа, ферментная заместительная терапия, руководство, болезнь Помпе, рекомендации по лечению

Для цитирования: van der Ploeg A. T., Kruijshaar M. E., Toscano A. et al. Европейское соглашение по применению ферментной заместительной терапии у взрослых пациентов с болезнью Помпе: 10-летний опыт. Нервно-мышечные болезни 2018;8(4):19–34.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-4-19-34

¹Реферативный перевод из: van der Ploeg A. T., Kruijshaar 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.

Введение

Болезнь Помпе (БП), или болезнь накопления гликогена II типа, — редкое наследственное системное заболевание с преимущественным вовлечением скелетных мышц. В основе патологии лежит дефект лизосомальной кислотной α -глюкозидазы (GAA), который приводит к нарушению расщепления гликогена в лизосомах и, следовательно, накоплению его в тканях организма. БП имеет разнообразные клинические проявления и представлена 2 основными формами: младенческой (начало болезни на 1-м году жизни) и поздней (начало в любом возрасте после 1-го года жизни). Младенческая форма чаще всего проявляется мышечной гипотонией (синдром «вялого ребенка») и гипертрофической кардиомиопатией. При отсутствии лечения обычно заканчивается смертью на 1-м году жизни от сердечно-легочной недостаточности. При БП с поздним началом у детей старшего возраста и взрослых, как правило, развивается слабость аксиальной мускулатуры, мышц тазового и плечевого пояса, а также слабость дыхательных мышц. В конечном итоге большинство пациентов оказывается в инвалидном кресле и нуждается в постоянном использовании аппарата искусственного дыхания [1, 2].

В 2006 г. ферментная заместительная терапия (ФЗТ) человеческой рекомбинантной кислотной α -глюкозидазой (Майозайм) стала доступной для всех пациентов в Европе и США. У детей раннего возраста лечение в целом положительно влияет на сердечно-легочную и двигательную функцию, увеличивает выживаемость [3–6]. У детей старшего возраста и взрослых ФЗТ также улучшает или стабилизирует силу и работу скелетных мышц, дыхательную функцию и выживаемость [7–16]. Выраженность терапевтического ответа различается у отдельных пациентов [15, 17].

Руководство по началу и прекращению ФЗТ у больных с БП имеет большое значение, в частности потому что многие лечащие врачи незнакомы с заболеванием, а его лечение является дорогостоящим. Кроме того, требуется проведение пожизненной терапии, и это оказывает большое влияние на возможности пациентов: продолжительность каждой инфузии до 4 ч, а проводить их необходимо 1 раз в 2 нед. К тому же в большинстве стран для внутривенного введения препарата необходимо находиться в больнице, хотя в Великобритании и Нидерландах процедура часто проводится на дому, но только после того, как безопасность ФЗТ для пациента подтверждают в стационаре.

Рекомендации по лечению и/или ведению взрослых пациентов с БП составлены для нескольких стран [18–24], но общие европейские руководства отсутствуют. В 2014 г. во время работы 208-го Международного семинара по нервно-мышечным болезням в Европейском центре образован Европейский консорциум по БП. В консорциум для разработки рекомендаций по началу и прекращению ФЗТ у взрослых пациентов

вошли эксперты из 11 европейских стран, имеющие продолжительный опыт лечения и наблюдения большого числа пациентов с БП. В этой статье сообщаются последние европейские рекомендации по результатам работы консорциума, основанные на коллективном клиническом опыте и опубликованных данных.

Методы

Согласительные совещания и электронная переписка

Предложенные рекомендации по лечению ФЗТ были разработаны Европейским консорциумом по БП в ходе нескольких последовательных совещаний с сентября 2014 по март 2016 г. и окончательно утверждены во время последующей электронной переписки между участниками собраний. В согласительных совещаниях участвовало 34 эксперта из 11 европейских стран. Специалистов приглашали на основании их клинического опыта лечения, наблюдения больших групп пациентов и исследований БП. Кроме того, в работе принимали участие врач-эпидемиолог, ведущий специалист и представитель по делам пациентов. Разработка рекомендаций началась с 1-го совещания в сентябре 2014 г. [25]. В последствии состоялись еще 2 встречи участников консорциума. Окончательное мнение относительно точной формулировки каждого пункта рекомендаций приняли в ходе электронной переписки после 3-й встречи.

На 1-м согласительном совещании обсуждение началось с обзора опубликованных руководств и беседы между участниками о практике лечения пациентов с БП в разных странах. Были организованы дискуссионные заседания по отдельным темам. Специалисты подробно обсуждали критерии подтверждения диагноза. В рамках вопроса о начале терапии обсуждали необходимость лечения пациентов в дебюте, на доклинической стадии и больных с развернутой тяжелой формой болезни. Рассматривали рациональность проведения начального периода лечения в течение 2 лет. За это время врач имеет возможность оценить эффективность терапии конкретного пациента. При обсуждении прекращения лечения особое внимание уделяли тому, как определить отсутствие ответа на терапию. В конце дискуссии эксперты рассмотрели вопросы ФЗТ во время беременности и/или лактации. Все существующие в настоящее время данные литературы по всем из вышеуказанных вопросов приводятся в совокупности с результатами обсуждения участников консорциума и также включены в эту статью.

Стратегия поиска

Проведен систематический обзор литературы об эффектах ФЗТ у взрослых пациентов с БП. Поиск материалов, опубликованных до 28 апреля 2016 г., провели в 6 библиографических базах данных (Embase.com,

Medline (Ovid), Web-of-Science, PubMed, Cochrane Central и Google Scholar). В запросах поиска вводили варианты названий заболевания (болезнь Помпе, болезнь накопления гликогена II типа, генерализованный гликогеноз и др.), а также их комбинации с терминами, касающимися терапии БП (ФЗТ, алглюкозидаза альфа и др.). На этой стадии отбора не имело значения на каком языке написана работа, но поиск ограничили исследованиями с участием человека и животных, исключив тезисы конференций. Полные стратегии поиска приводятся в приложении S1 в интернет-версии статьи (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.13285#accessDenialLayout>). "

Для включения в обзор из найденных материалов отобрали те, в которых были описания клинической эффективности лечения (двигательная активность, дыхательная функция, мышечная сила), качества жизни, связанного со здоровьем, или выживаемости взрослых пациентов с БП после длительной терапии. Не рассматривали данные о состоянии других систем и органов, которые не связаны с проявлениями БП (например, желудочно-кишечные симптомы, офтальмологические тесты), и информацию по безопасности, антителам, биоимпедансометрии и магнитно-резонансной томографии. В обзор включили статьи со всеми типами исследований: как клинических испытаний, так и данные наблюдений. Отобрали исключительно полные журнальные статьи на английском языке, т.е. тезисы конференций и публикации на других языках не рассматривали. Отсортировали названия и тезисы всех найденных по вышеуказанным критериям документов, а также их полнотекстовые версии и материалы, удовлетворяющие критериям.

Полученную информацию представили в виде таблицы в формате Excel. Данные об эффектах ФЗТ при их наличии отбирали только у взрослых пациентов. Особое внимание уделяли тяжести заболевания для разделения данных об эффекте ФЗТ у пациентов с более тяжелой формой и/или на доклинической стадии болезни. Кроме того, отдельно рассматривали статьи о женщинах с БП, которые получали ФЗТ во время беременности и/или лактации.

Отбор данных проводили 2 независимых рецензента. В большинстве случаев данные проходили через 1 из них, а в 13 % – статьи оценивал 2-й рецензент, который выявлял пропуски, допущенные основным специалистом. В дополнение к этому всех экспертов, принимавших участие в консорциуме, просили подтвердить, что они не пропустили исследований, выполненных в их странах. Из-за ожидаемой неоднородности данных не было предпринято никаких попыток объединить результаты исходов лечения, но при этом проводилось описательное обобщение. Мы оценили общее число пациентов в исследованиях, учитывая, что некоторые больные участвовали в нескольких из них. Общих для нескольких исследований

участников выявили при обращении к авторам статей (европейские исследования) или во время сравнения характеристик пациентов (Япония, США).

Результаты

Доступные данные и национальная практика

В анализ включили 44 исследования из 981 первоначально выявленного источника литературы об эффектах ФЗТ (рис. 1). Кроме того, в 4 исследованиях имеются данные о женщинах с БП, которые получали ФЗТ во время беременности.

В табл. 1 представлены результаты 44 исследований, описывающих эффекты ФЗТ у взрослых пациентов в 26 отдельных группах (для исключения двойного учета пациентов связались с ведущими авторами каждой из работ).

После исключения пациентов, принимавших участие одновременно в нескольких исследованиях, общее число больных составило 586. Средняя продолжительность лечения составила от 5 мес до 8 лет, в среднем – 2,8 года. Выявлено 1 плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование: The Late-Onset Treatment Study (LOTS) [15]. Все остальные исследования были наблюдательными, в большинстве из них пациентов вели с момента начала лечения, в 4 сравнивали результаты с состоянием до лечения (наблюдение за «естественным течением») [10, 11, 26, 27] и в 1 – с исторической контрольной группой [28]. Всего рассматривали 31 исследование в Европе, 6 – в Азии, 2 – в Северной Америке и 5 международных. Последние включали пациентов из нескольких стран Европы, Северной Америки и Австралии, результаты проекта LOTS и его продления, а также 3 исследования, основанные на данных Международной ассоциации БП [29], представляющих опрос, в котором пациенты самостоятельно оценивали результаты лечения.

На рис. 2а представлены результаты лечения ФЗТ в группах из 26 исследований, взвешенные по размеру популяции, тогда как на рис. 2b показаны индивидуальные ответы пациентов, как они были указаны непосредственно в работе. В большинстве случаев при оценке эффекта лечения отмечено, что в группах улучшились или стабилизировались показатели теста 6-минутной ходьбы (6-ТМХ), мышечной силы и качества жизни, связанного со здоровьем пациента, а также отмечена стабилизация показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ) (см. рис. 2а). С учетом прогрессирующего характера БП вполне вероятно, что поддержание параметров функции дыхания на одном уровне при анализе групп пациентов также можно считать положительным эффектом ФЗТ. В большинстве исследований ЖЕЛ оценивали в положении стоя, и только несколько работ включают измерения ЖЕЛ в положении лежа на спине [10, 30–32].

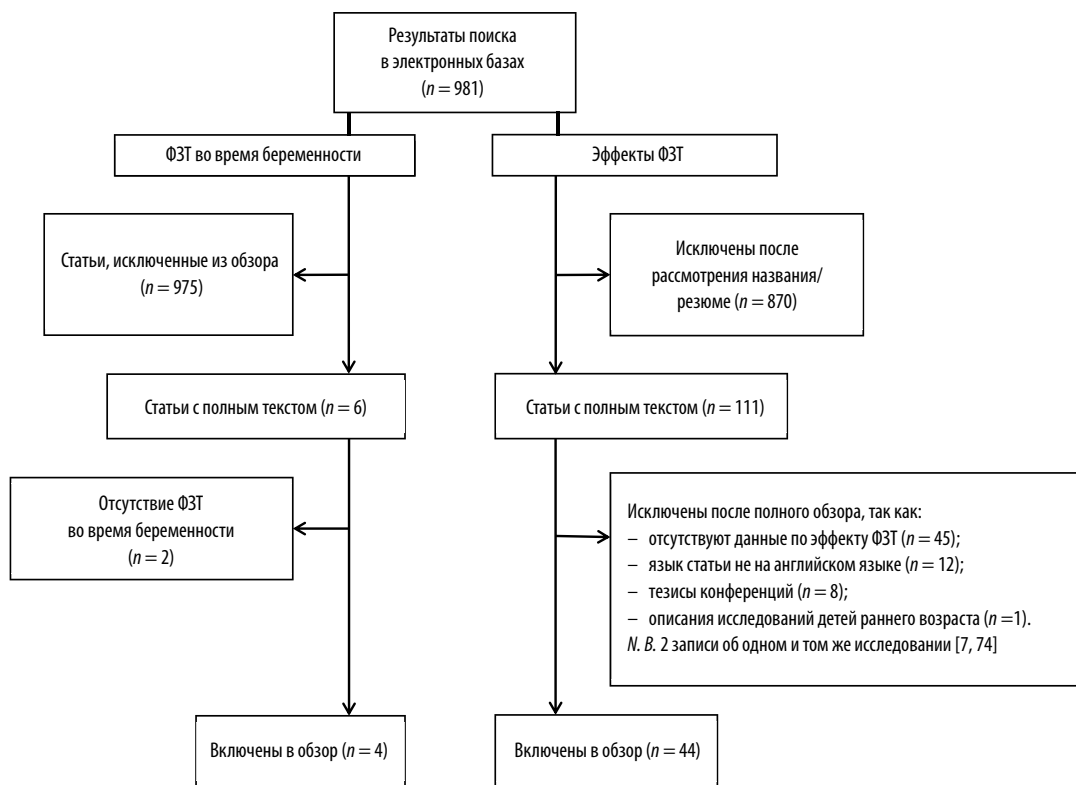


Рис. 1. Схема отбора исследований в системный обзор. ФЗТ – ферментная заместительная терапия

При индивидуальной оценке ответов на терапию результаты отличались, но не во всех исследованиях эти данные были представлены. Так, у 76 % пациентов улучшились или оставались стабильными показатели 6-ТМХ, у 70 % – ЖЕЛ и в 90 % случаев – мышечной силы (см. рис. 2b). В более крупных исследованиях качества жизни, связанного со здоровьем, нет данных об индивидуальных эффектах лечения, поэтому результаты не приводятся.

В 2 исследованиях сообщались факторы, влияющие на эффективность лечения [10, 15]. В обеих работах подтвердили, что пациенты с изначально более легкими клиническими нарушениями лучше отвечали на терапию по ряду показателей, тогда как в наблюдательном исследовании [10] дополнительно выявили, что у женщин в результате ФЗТ происходило значительное увеличение мышечной силы по сравнению с мужчинами, а у молодых пациентов эффективнее увеличивалась ФЖЕЛ в положении лежа по сравнению с пожилыми лицами.

В табл. 2 представлены критерии, которые применяли специалисты Европейского консорциума в 11 странах для начала и прекращения терапии. Везде требовали, чтобы диагноз был подтвержден, и пациенты имели слабость скелетных мышц и/или респираторные симптомы до начала лечения. Критерии прекращения терапии отличались, а в некоторых странах и вовсе не уточнялись.

Подтверждение диагноза

Диагноз должен быть подтвержден сертифицированной лабораторией. Перед началом ФЗТ необходимо проведение анализа активности фермента в лейкоцитах, фибробластах или скелетных мышцах и/или выявление генетических мутаций. Поскольку известно о случаях начала ФЗТ пациентам, у которых БП впоследствии не обнаружена, рекомендуется получить подтверждение как в результате ферментного, так и генетического тестирования. Недавно стало доступно исследование методом сухой капли крови, которое является хорошим тестом для скрининга БП. Тем не менее всегда требуется подтверждение диагноза [33]. Однако анализ мутаций также может не дать однозначного результата из-за обнаружения новых вариантов с неизвестной патогенностью или неопределенной вариации на отдельных аллелях (в транспозиции). Кроме того, изменения могут быть глубоко в интронах, что приводит к появлению сплайсинг-мутаций, которые остаются незамеченными. Необходимо проводить тщательный поиск подобных мутаций [34].

Пациенты на доклинической стадии заболевания

Все опубликованные исследования, оценивающие эффекты ФЗТ, проведены с участием пациентов с подтвержденным диагнозом на доклинической стадии болезни, т. е. имевших минимальный уровень поражения скелетных мышц и/или дыхания. В одном

Таблица 1. Клинические исследования эффективности ферментативной заместительной терапии у взрослых пациентов с болезнью Помпе

Популяция пациентов	Исследование	Группа сравнения	Число пациентов, n				Результаты лечения ^a						
			Общее число пациентов	Число получавших ФЭТ	Доля взрослых пациентов в группе	Возраст (лет)	Продолжительность ФЭТ (мес)	Двигательная активность	Дыхательная функция	Мышечная сила	Качество жизни	Выживаемость	
Исследование LOTS	vd Ploeg 2010 [15]	Плацибо	90	60	Большинство	10–70	18	+ ФЖЕЛ, МД _{выд} ^b ; 0 МД _{вд}	0 КТМС	0 SF-36 ИФЗ			
Продолжение	vd Ploeg 2012 [14]		81	55 ^b & 26	Большинство	НД	24 ^b & 6	≈ ФЖЕЛ; ↑ МД _{вд} ^b /выд	↑ КТМС; руки; ≈ КТМС ног ^b				
Пациенты IPA	Güngör 2013 [11]	Сох	283	204	Все	19–81	48 (2–96)				+		
Пациенты IPA	Güngör 2013В [26]	ЕТ	163	Все	Все	24–76	36 (6–96)			↑ (ШТА)			
Пациенты IPA	Güngör 2016 [27]	ЕТ	174	Все	Все	24–76	48 (6–96)			↑ SF-36 ИФЗ; ≈ SF-36 ИПЗ, РШИ			
Швейцария	Hundsberger 2013 [21]	Исходный уровень	7	Все	Все	43 ^h	3–61+12	↑ 6-ТМХ, n = 6	≈ ФЖЕЛ	≈ КМИ			
МЦИ Германия	Strohthotte 2010 [13]	Исходный уровень	44	Все	Все	21–69	12	↑ 6-ТМХ; ≈ ШУГ, ТС	≈ ФЖЕЛ	≈ КМИ	≈ SF-36		
Расширенное МЦИ	Regner 2012 [12]	Исходный уровень	38	Все	Все	23–69	36	≈ 6-ТШХ, ТС	≈ ФЖЕЛ	≈ КМИ	≈ SF-36		
Часть МЦИ	Vielhaber 2011 [57]	Исходный уровень	2	Все	Все	41–42	24	См. МЦИ	См. МЦИ	См. МЦИ			
Не в МЦИ	Merck 2009 [58]	Исходный уровень	4	Все	Все	39–68	6	≈ 6-ТМХ, n = 2	↑ МД _{вд} ^c ; n = 3	Данные не представлены			
Дания	Andreassen 2014 [59]	Исходный уровень	4	Все	Все	39–59	48 (24–72)	↑ 6-ТШХ	Варибельная ЖЕЛ	Варибельная (Biodes)			
Финляндия	Kotrpala 2009 [41]	Исходный уровень	1	Все	Все	20	12	≈ 10-ТМХ	≈ ЖЕЛ	↑ сила хвата			
Франция (Париж)	Oplikowski 2011 [30]	Исходный уровень	5	Все	Все	28–62	12	≈ ШГМФ	≈ ЖЕЛ ^{сд} сила, лежа, МД _{вд} /выд	↑ SF-36, ФСС			

Продолжение табл. 1

Популяция пациентов	Исследование	Число пациентов, n						Результаты лечения ^a					
		Группа сравнения	Общее число пациентов	Число получавших ФЗТ	Доля взрослых пациентов в группе	Возраст (лет)	Продолжительность ФЗТ (мес)	Двигательная активность	Дыхательная функция	Мышечная сила	Качество жизни	Выживаемость	
Франция (Экс)	Gesquière 2015 [60]	Исходный уровень	2	Все	Все	31, 38	9 (6–12)	Варибельная 6-ТМХ; ≈ 10-ТМХ	≈ (ФЖЕЛ)				
Греция	Paradimas 2011 [31]	Исходный уровень	5	Все	Все	37–72	12 (6–38)		≈ ЖЕЛ сидя, лежа, n = 4	≈ КМИ	↑ ШТА, n = 4		
МЦИ Италия	Angelini 2012 [8]	Исходный уровень	74	Все	Большинство	7–72	36 (12–54)	↑ 6-ТМХ; ≈ ШУГ	≈ ФЖЕЛ				
Часть МЦИ ^c	Angelini 2009 [35]	Исходный уровень	11	Все	Все	НД NA	12 (3–18)	См. МЦИ	См. МЦИ				
Часть МЦИ	Angelini 2012В [61]	Исходный уровень	40	Все	Большинство	5–80	12	См. МЦИ	См. МЦИ				
Часть МЦИ	Bembi 2010 [9]	Исходный уровень	24	Все	17	48 ± 11 ^d	36	См. МЦИ	См. МЦИ				
Часть МЦИ ^c	Ravaglia 2008 [42]	ЕТ	1	Все	Все	49	12	↑ 10-ТМХ	↑ ЖЕЛ	↑ КМИ, РД			
Часть МЦИ ^c	Ravaglia 2009 [62]	Исходный уровень	13	Все	Все	57 ± 12	12	См. МЦИ	См. МЦИ				
Часть МЦИ ^c	Ravaglia 2010 [63]	Исходный уровень	11	Все	Все	54 ± 11	18/24	См. МЦИ	См. МЦ	См. Ravaglia 2012			
Часть МЦИ ^c	Ravaglia 2012 [64]	Исходный уровень	16	Все	Все	28–81	18/24	См. МЦИ	См. МЦИ	↑ РД			
Часть МЦИ	Vianello 2013 [28]	СК	14	8	Все	18–65	36 (27–43)	См. МЦИ	См. МЦИ				
Часть МЦИ	Marzotati 2012 [65]	Исходный уровень	4	Все	Все	45 ± 6	12	См. МЦИ	См. МЦИ				
Часть МЦИ	Marzotati 2012В [66]	Исходный уровень	1	Все	Все	50	24	См. МЦИ	См. МЦИ				
Не в МЦИ ^c	Montagnese 2015 [67]	Исходный уровень	30	14	Все	36–72	32 (12–60)	≈ 6-ТМХ, ШУГ	≈ ФЖЕЛ				

Продолжение табл. 1

Популяция пациентов	Исследование	Группа сравнения	Число пациентов, n				Результаты лечения ^a						
			Общее число пациентов	Число получавших ФЗТ	Доля взрослых пациентов в группе	Возраст (лет)	Продолжительность ФЗТ (мес)	Двигательная активность	Дыхательная функция	Мышечная сила	Качество жизни	Выживаемость	
Не в МЦИ ^c	Crescimanno 2015 [68]	Исходный уровень	8	4 (Данные)	Все	31–72	36	↑ 6-ТМХ	↓ ФЖЕЛ				
Не в МЦИ	Rossi 2007 [43]	Исходный уровень	3	Все	1	19 ^d	5	НД ^d	НД ^d	НД ^d			
Япония (Токио)	Kobayashi 2010 [40]	Исходный уровень	4	Все	Все	17–44	12	≈ ШУГ		↑ ММТ			+
Япония (Осака)	Sugai 2010 [45]	Исходный уровень	1	Все	Все	26	12			↑ РД			
Япония (NCH)	Furusawa 2012 [39]	Исходный уровень	5	Все	Все	32–66	24		↑ ФЖЕЛ	≈ ММТ; ↑ РД			
В вышеуказанной статье	Furusawa 2014 [69]	Исходный уровень	1	Все	Все	37	48		См. Furusawa 2012	См. Furusawa 2012			
Япония (Киото)	Isayama 2014 [70]	Исходный уровень	1	Все	Все	30	66	↓ 6-ТМХ	↑ ФЖЕЛ	≈ КМИ, варибельная РД			
Южная Корея	Park 2015 [71]	Исходный уровень/ЕТ	5	Все	Все	НД	9 (3–11)	Варибельная 6-ТМХ, n=4	≈ ФЖЕЛ	≈ КМИ			
Основная часть в Голландии	de Vries 2012 [10]	Исходный уровень	69/49	Все	Все	26–76	23 (5–47)	≈ ТБМФ	≈ ФЖЕЛ сидя; ↓ ФЖЕЛ лежа	↑ КМИ, РД			
Основная часть	de Vries 2010 [72]	Исходный уровень	4	Все	Все	50–63	33	См. de Vries 2012	См. de Vries 2012	См. de Vries 2012			
Не в основной части	Winkel 2004 [73]	Исходный уровень	3	Все	1	32 ^d	36 ^d	≈ ИГМФ ^d	≈ ЖЕЛ ^d	↑ КМИ, РД ^d			
Продолжение [73]	V Sapelle 2008 [46]	Исходный уровень	3	Все	1	32 ^d	96 ^d	≈ ШГМФ ^d	≈ ЖЕЛ ^d	≈ РД ^d			↑ SF-36, РШИ, ШТА ^d
МЦИ Великобритании	Anderson 2014 [7, 74]	Исходный уровень	62	59 ^f	Все	16–74	16 (0–37) ^f	↑ 6-ТМХ	≈ ФЖЕЛ	↑ КМИ			

Окончание табл. 1

Популяция пациентов	Исследование	Число пациентов, n				Результаты лечения ^a							
		Группа сравнения	Общее число пациентов	Число получавших ФЗТ	Доля взрослых пациентов в группе	Возраст (лет)	Продолжительность ФЗТ (мес)	Двигательная активность	Дыхательная функция	Мышечная сила	Качество жизни	Выживаемость	
Частично в МЦИ	Stepien 2016 [32]	Исходный уровень	22	Все	Все	16–64	60	Отсутствие исходного уровня	≈ ФЖЕЛ сидя, лежа		≈ SF-36 ИФ3 и ИПЗ		
Не в МЦИ	Sayed 2015 [44]	Исходный уровень	2	Все	Все	67	36		≈ ФЖЕЛ				
США	Case 2008 [38]	Исходный уровень	1	Все	Все	61	24	↑ ТС	≈ ФЖЕЛ, 18 мес				
США	Patel 2012 [50]	Исходный уровень	3	Все	Все	37–57	40 (16–59)	↓ 6-ТМХ, ТС	↓ ФЖЕЛ, n = 2	Варианбельная КМИ, n = 2	↓ SF-36 ИФС		
Всего ^b : 44 исследования в 26 отдельных популяциях пациентов			1349 пациентов, 586 после исключения дублирования										

Примечание. Указан только первый автор каждого исследования; исследования из одной страны (или международные) поочередно выделены серым/белым. МЦИ — многоцентровое исследование; n — число пациентов; 6-ТМХ — нет данных; 6-ТМХ — тест 6-минутной ходьбы; ТС — тест на скорость; 10-ТМХ — тест с 10-минутной ходьбой; ТБМФ — тест быстрой моторной функции; ШМФ — шкала оценки глобальных моторных функций; ШУГ — Шкала Уолтера Гарднера; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких (если без дополнительного уточнения, то в положении стоя; в положении сидя; в положении лежа на спине); ЖЕЛСД — жизненная емкость легких при спокойном дыхании; МДВД/МДВДд — максимальное давление вдоха/выдоха; КМИ — мануальный тест мышечной силы по Шкале Комитета медицинских исследований; РД — ручная динамометрия; ММТ — мануальный тест мышечной силы согласно классификации, не принадлежащей КМИ; КТМС — количественное тестирование мышечной силы; SF-36 — краткий опросник для оценки состояния здоровья из 36 пунктов; SF-36 ИФ3 — индекс физического здоровья по SF-36; SF-36 ИПЗ — индекс психического здоровья по SF-36; РШИ — Роттердамская шкала инвалидизации; ШТА — шкала тяжести астмы. Сравнение: плацебо — в исследовании сравниваются исходы при лечении активным препаратом при назначении плацебо; исходный уровень — сравнение проводится с исходным статусом пациентов; ЕТ — сравнивается с периодом естественного течения у этих же пациентов; Сох — сравнение с периодом без лечения (модель зависимых от времени пропорциональных рисков Кокса); ИСК — сравнение с нелечеными контрольными пациентами (исследование типа «случай-контроль»). ^aОбозначения исходов лечения: «↑» — улучшение; «↓» — ухудшение; «≈» — стабилизация; за исключением исследования типа «случай-контроль», где: «+» — положительный эффект; «-» — отрицательный эффект; «0» — отсутствие эффекта; ^bданные 55 пациентов в исследовании The Late-Onset Treatment Study (LOTS), получавших лечение 24 мес; ^cбольшинство пациентов из этих исследований были включены в Итальянский психологический компонент оценки общего состояния здоровья; ^dданные сообщались только для взрослых пациентов; ^eтолько 1 или 2 пациента были включены в Итальянский психологический компонент оценки общего состояния здоровья; ^fпри отборе участников; ^gпроведена оценка общего числа отдельных пациентов (т.е. каждый пациент учитывается только 1 раз). Включение 1 пациента в несколько исследований выявляли посредством: (i) обращения к авторам исследований (Европа, LOTS), (ii) оценка параметров отдельных пациентов (Япония, США) и (iii) с учетом национального охвата (перекрест между группами пациентов Международной ассоциации болезни Помпе (The International Pompe Association, IPA) и исследованиями в Германии и Великобритании); ^hсреднее значение.

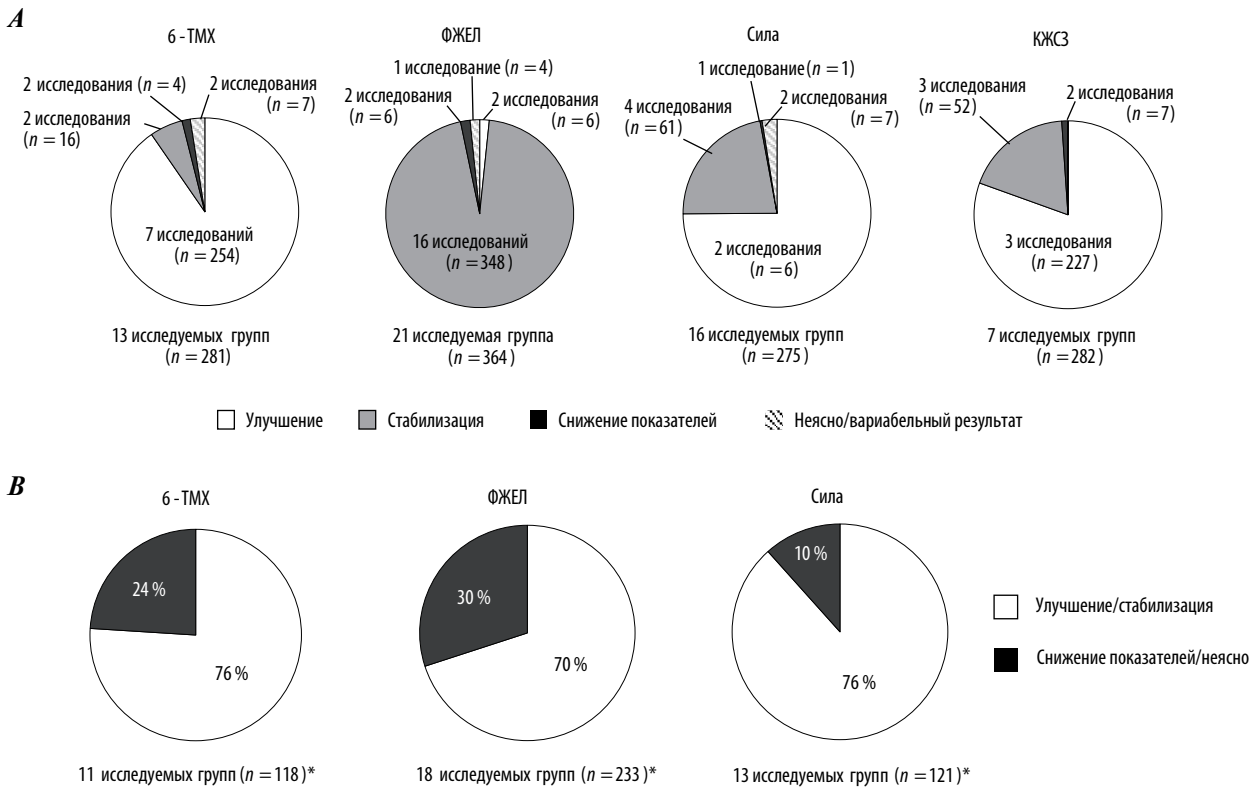


Рис. 2. А - общий ответ на ФЗТ в 26 группах пациентов (44 исследования), взвешенных по численности. В - индивидуальный ответ на ФЗТ в 26 группах (44 исследования). 6-ТМХ – тест 6-минутной ходьбы; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; Сила – мышечная сила; КЖСЗ – качество жизни, связанное со здоровьем; n – число пациентов

*Отражено общее число больных, включенных в исследование с результатами, полученными на уровне групп для соответствующих показателей эффективности лечения (подробнее см. в табл. 1) (А), представлены данные только тех пациентов, которые действительно выполнили соответствующие тесты. Индивидуальные результаты не сообщались для тестов 6-ТМХ и ФЖЕЛ в исследованиях [14, 15] и [7, 74] и по оценке мышечной силы в [14, 15], [7, 74] и [12, 13] (В)

из исследований был 1 пациент на доклинической стадии болезни, однако индивидуальные данные не представлены [35]. Отсроченное наблюдение за 7 пациентами на доклинической стадии заболевания во Франции показало, что БП может протекать бессимптомно в течение нескольких лет [36, 37].

Из этого следует, что сегодня недостаточно данных в пользу начала ФЗТ у пациентов на доклинической стадии заболевания. Мы рекомендуем проводить мониторинг больных каждые 6 мес в 1-й год после постановки диагноза и далее 1 раз в год с целью раннего выявления прогрессирования болезни и своевременного начала ФЗТ. Лечение не стоит начинать, если нет слабости скелетных мышц (оценивается с помощью тестов силы мышц или по ограничениям в повседневной деятельности) и нормальном дыхании (пока ФЖЕЛ не упадет до уровня <80 %). В обсуждаемых рекомендациях специалисты советуют наблюдать пациентов на доклинической стадии болезни, включая тех, у кого есть утомляемость или боль в мышцах, повышенный уровень креатинкиназы, минимальные

патологические изменения при магнитно-резонансной томографии или биопсии мышц при отсутствии клинической слабости и/или нарушений дыхания. Требуются дополнительные исследования для определения пользы начальной терапии на основании этих неспецифических признаков и симптомов.

Мониторинг должен состоять по меньшей мере из минимального набора клинических оценок, в том числе мануального теста силы мышц по шкале MRC, тестов 6-ТМХ и на скорость передвижения (10-минутная ходьба, подъем на 4 ступеньки, вставание из положения лежа и со стула), ФЖЕЛ в положении сидя и лежа, определения максимального давления фаз вдоха/выдоха и необходимости применения аппарата вспомогательного дыхания. Более подробная информация по выбору этих тестов приводится в рабочем отчете [25].

Пациенты с тяжелой формой заболевания

Несмотря на то, что некоторые исследования описывают положительный эффект ФЗТ, применявшейся

Таблица 2. Национальная практика по началу и прекращению ферментной заместительной терапии у взрослых пациентов с болезнью Помпе

	Бельгия	Дания	Франция	Германия	Италия	Нидерланды	Испания	Великобритания	Швеция	Австралия
Подход	Национальные рекомендации [56]	Национальные рекомендации	Национальные рекомендации	Национальные рекомендации [24]		Решение консилиума о начале и прекращении терапии	Национальные рекомендации [18]	Предварительные рекомендации	Национальные рекомендации [21]	Индивидуальное решение или решение национального консилиума по метаболическим заболеваниям
Начало ФЭ	Диагноз подтвержден Клинические симптомы Нет, если: ограничена ПЖ из-за сопутствующих заболеваний Нет, если: нет клинического эффекта	Диагноз подтвержден Клинические симптомы	Диагноз подтвержден Клинические симптомы Согласие на мониторинг	Диагноз подтвержден Клинические симптомы	Диагноз подтвержден Клинические симптомы	Диагноз подтвержден Клинические симптомы	Диагноз подтвержден Клинические симптомы	Диагноз подтвержден Клинические симптомы Согласие на мониторинг	Диагноз подтвержден Клинические симптомы	Диагноз подтвержден Клинические симптомы
Прекращение ФЭТ	Отсутствие эффекта Нарушение режима терапии Noncompliance Тяжелое сопутствующее заболевание/осложнение	Ухудшение состояния	Клиническое ухудшение по мнению пациента	Пациент с тяжелыми ИР	Пациент с тяжелыми ИР	Пациент с тяжелыми ИР	Пациент с тяжелыми ИР	Ухудшение состояния Неточное определение	Ухудшение состояния Без сопутствующих заболеваний Тяжелое сопутствующее заболевание	Неточное определение

Примечание. Диагноз подтвержден — есть доказательства диагноза; Клинические симптомы — мышечная слабость и/или дыхательные нарушения; Отсутствие эффекта — отсутствие улучшения/стабилизации; Тяжелое сопутствующее заболевание — если есть заболевание, которое является жизнеугрожающим или может привести к инвалидности; ИР — реакция на инфузию; ПЖ — продолжительность жизни.

на ранней стадии болезни [8, 10, 13, 15], дополнительно было проведено несколько исследований, которые оценили эффективность ФЗТ, в частности, у пациентов с более тяжелой формой заболевания. В 11 исследований ($n = 36$) вошли пациенты, которым проводилась инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), требовалась ИВЛ некоторое время в течение суток, ФЖЕЛ $<30\%$ в положении лежа и/или больные полностью зависели от инвалидной коляски или могли пройти <40 м [28, 30, 38–46]. Эти исследования показали, что дыхательная функция и мышечная сила также могут улучшиться/стабилизироваться у тяжелых пациентов. Исключение составил 1 пациент, который к началу терапии находился на терминальной стадии болезни (по документам) и умер в процессе наблюдения, и еще в 1 случае не было эффекта у лежачего больного на ИВЛ с частым пневмотораксом в анамнезе и тяжелым истощением [40, 43].

Кроме того, у пациентов, которые передвигаются в инвалидном кресле и/или зависят от ИВЛ, очень важно поддерживать существующий уровень самостоятельности и возможности осуществлять повседневную деятельность. Учитывая имеющиеся данные о благоприятном эффекте ФЗТ у пациентов с более тяжелой формой болезни, специалисты приняли решение в пользу начала ФЗТ у этих больных. Тем не менее эксперты не рекомендовали начинать ФЗТ пациентам с угрожающими жизни сопутствующими заболеваниями на поздней стадии или тем, у которых фактически отсутствует функция скелетных или дыхательных мышц.

Продолжительность начального периода лечения для оценки эффектов ФЗТ

Специалисты рекомендовали использовать 2-летний начальный период лечения, после которого планировать оценку эффекта терапии. На основании проанализированных исследований эффект ФЗТ рекомендуется оценивать в течение этого периода. Обязательным является понимание врачом и пациентом необходимости регулярного контроля за состоянием в ходе лечения. Наблюдение за больным должно включать хотя бы минимальный набор вышеперечисленных клинических оценок и тестов [25].

Если при регулярном наблюдении врач отмечает улучшение или стабилизацию двигательных и/или дыхательных функций (по результатам вышеперечисленных тестов), лечение считают эффективным и его необходимо продолжить. Обычно за пациентом наблюдают только с момента начала лечения. Если наблюдение за больным было возможно и до начала ФТЗ, снижение прогрессирования болезни также можно интерпретировать как положительный терапевтический эффект.

Если у пациента отмечается заметное ухудшение как двигательной, так и дыхательной функций,

необходимо обсудить прекращение терапии. Если за пациентом наблюдали только с момента начала лечения, то нет возможности определить, является ли ухудшение признаком неэффективности ФЗТ или терапия все-таки замедляет прогрессирование заболевания. В таком случае рекомендовали возобновить терапию в случае ухудшения состояния после прекращения ФЗТ.

Влияние антител

Антитела против ФЗТ могут нейтрализовать терапевтический эффект у взрослых пациентов, как это было показано у детей раннего возраста с БП [47, 48]. В 2 исследованиях у детей и взрослых с БП выявили высокий титр антител против ФЗТ у небольшого процента пациентов [49, 50]. В некоторых случаях наблюдалась нейтрализация эффекта ФЗТ, а в других – нет. В тех редких случаях, когда не вызывает сомнения, что высокие титры антител нейтрализуют эффект ФЗТ у взрослых пациентов, следует рекомендовать прекращение терапии.

Отсутствие данных о противопоказаниях к ферментной заместительной терапии во время беременности и лактации

Опубликовано 4 сообщения о 4 пациентках, получавших ФЗТ во время беременности и/или лактации [51–54]. У 1 пациентки отмечен самопроизвольный аборт на 14-й неделе без дополнительной информации о вызвавшей его причине. У остальных 3 пациенток наблюдалось ухудшение двигательной и дыхательной функций во время беременности, которые улучшились или восстановились у 2 из них при наблюдении в течение 6–12 мес после родов. В 3 случаях проводилось кесарево сечение без осложнений. За 2 детьми наблюдали в течение 6–12 мес после рождения и не выявили признаков отклонения в развитии. Уровень алглюкозидазы альфа снижался в грудном молоке через 24 ч после инфузии [52]. Решение о продолжении или прекращении ФЗТ следует оставить на усмотрение лечащего врача и пациентки, несмотря на то, что сегодня нет данных, свидетельствующих о влиянии ФЗТ на развитие плода. В целях безопасности мы рекомендуем избегать кормления грудью в первые 24 ч после инфузии.

Рекомендация

Специалисты пришли к единому мнению в отношении начала и прекращения терапии на основании имеющихся данных, клинического опыта и после дискуссии. Лечение следует начинать у пациентов, соответствующих всем следующим критериям.

1. У пациента должен быть подтвержденный диагноз БП, установленный при тестировании ферментной активности в лейкоцитах или

скелетных мышцах и/или выявлении патогенных мутаций в обоих аллелях гена *GAA*. **Примечание.** Положительный тест при скрининге по сухому пятну крови всегда требует дополнительного подтверждения диагноза с использованием одного из перечисленных выше методов.

2. Пациент должен иметь клинические проявления, т.е. наличие слабости скелетных мышц или поражение дыхательных мышц по данным клинических оценок (см. [25]).
3. Пациент должен принять на себя обязательство получать регулярную терапию (1 раз в 2 нед) и проходить мониторинг (по меньшей мере 1 раз в год) для оценки ответа на лечение.
4. Лечащий врач должен принять на себя обязательство проводить регулярную терапию и мониторинг.
5. В статусе пациента должна сохраняться остаточная скелетная и дыхательная мышечная функции, которые считаются функционально значимыми и клинически важными для поддержания жизнедеятельности или ожидаемого улучшения.
6. У пациента не должно быть другого угрожающего жизни заболевания в терминальной стадии, когда лечение для поддержания жизни нецелесообразно.

Прекращение лечения следует рекомендовать при наличии любой из следующих причин.

1. Пациент страдает от тяжелых реакций, связанных с инфузией ФЗТ, которые невозможно эффективно купировать.
2. Определяются высокие титры антител, которые практически полностью нейтрализуют эффект ФЗТ.
3. Пациент желает прекратить ФЗТ.
4. Пациент не выполняет требований по регулярности проведения инфузий или его состояние не соответствует критериям отбора по ранним клиническим оценкам.
5. У пациента есть сопутствующее угрожающее жизни заболевание на развернутой стадии, когда лечение для поддержания жизни нецелесообразно.
6. Отсутствуют признаки стабилизации или улучшения функции скелетных мышц и/или дыхательной функции в первые 2 года после начала лечения по данным клинических шкал (см. [25]).

NB! Если после прекращения терапии заболевание прогрессирует быстрее, чем во время лечения, можно рекомендовать возобновление ФЗТ.

Во время беременности и лактации можно рекомендовать продолжение ФЗТ.

Обсуждение

Европейский консорциум по БП составил рекомендации по началу и прекращению ФЗТ у взрослых пациентов с этим заболеванием. Рекомендации основываются на клинических знаниях 34 экспертов из 11 европейских стран и доступных источниках литературы. Все эксперты, участвовавшие в разработке предложенных рекомендаций, имеют большой опыт лечения и наблюдения за большим числом пациентов с БП.

Ферментная заместительная терапия доступна пациентам в Европе и США с 2006 г. Исследования новорожденных, демонстрирующие увеличение выживаемости, сыграли ключевую роль при выдаче регистрационного удостоверения [3, 6, 55]. На тот момент имелось недостаточно данных по лечению взрослых пациентов. Плацебо-контролируемое исследование LOTS, в котором обследованы дети и взрослые с БП, началось в 2005–2006 гг. Спустя 10 лет накоплен большой объем данных об эффективном применении ФТЗ у взрослых пациентов. Несмотря на то, что почти все исследования являются наблюдательными, охвачено относительно большое число пациентов, а при сравнении данных по прогрессированию болезни у небольшого числа пациентов без лечения можно однозначно судить о положительном эффекте ФЗТ у взрослых больных с БП. В рассмотренных исследованиях средняя продолжительность наблюдения в ходе лечения составила 2–3 года. В работах, сообщающих о более длительном наблюдении, требуется дополнительная оценка эффектов долгосрочной ФЗТ.

Исследования указывают на индивидуальные особенности терапевтического эффекта, которые предполагают, что эффективность лечения зависит от того, насколько рано начато лечение. Несмотря на то, что у пациентов с более тяжелой формой болезни степень поражения мышц выше и уже утрачены некоторые функциональные возможности, ответ на терапию также возможен и, как показали наблюдения, их состояние улучшается при ФЗТ. В настоящее время нет проверенных прогностических факторов, позволяющих определить у пациентов степень возможного благоприятного эффекта или его отсутствие. Подобная информация является ключом к проведению адекватной ФЗТ. Необходимо дополнительное изучение прогностических факторов в крупномасштабных испытаниях, которые возможно осуществить только при международном взаимодействии. Целью Европейского консорциума по БП является совместная работа над такими исследованиями.

Существует много общего между предложенными рекомендациями и уже опубликованными национальными руководствами и практикой. В частности, во всех странах опубликованные руководства требуют подтверждения диагноза, наличия симптомов

и клинических признаков для начала терапии. Точный набор тестов, которые должны использоваться для подтверждения диагноза, по разным данным, несколько отличается. Наша рекомендация заключается в том, что диагноз БП должен основываться на тестировании фермента и/или генетическом подтверждении. Вместе с тем положительный результат, полученный методом сухой капли крови, должен всегда подтверждаться дополнительным методом [33].

Несмотря на то, что в ранее опубликованных руководствах не предлагается проводить лечение у пациентов на доклинической стадии болезни, в некоторых из них указывают на то, что терапию можно рекомендовать в доклиническом периоде в тех случаях, когда изменения в мышцах обнаруживаются при магнитно-резонансной томографии или в биоптате мышцы [20, 22]. Хотя сегодня нет данных в пользу возможного благоприятного эффекта от лечения у пациентов на доклинической стадии болезни и, как показано, заболевание в течение многих лет может оставаться в латентной стадии [36, 37], такие пациенты могут потерять мышечную массу, которую невозможно восстановить впоследствии. Поэтому важно получить больше данных для оценки возможного благоприятного эффекта у таких пациентов от лечения, однако высокая стоимость лекарственного препарата может затормозить подобные исследования.

Некоторые национальные практики и опубликованные рекомендации включают определенные критерии отмены лечения [20–22, 24, 56], но не упоминают о выявлении высокого уровня антител против алглюкозидазы альфа, нейтрализующих терапевтический эффект, как о показании для прекращения лечения. Предполагается, что влияние антител значительно выше у детей раннего возраста, чем у взрослых [49]. Большинство исследователей указывают на необходимость мониторинга терапевтического эффекта у пациентов, но не все из них считают, что его отсутствие – причина для прекращения лечения. Требование к пациентам и врачам ответственно подходить к вопросам регулярного наблюдения во время терапии является важным пунктом рекомендаций и впервые включено в руководство Великобритании и Бразилии.

Запланированные действия консорциума и научно-исследовательские приоритеты

Консорциум планирует пересматривать предложенные рекомендации каждые 2 года. С этой целью во время совещаний планируется оценивать и обсуждать новые данные. Самыми безотлагательными научно-исследовательскими приоритетами являются определение эффекта долгосрочной терапии и изучение прогностических факторов. Целью перспективных исследований должно быть введение в обиход минимального набора показателей эффективности ФЗТ, а также включение ФЖЕЛ в положении лежа в дополнение к ФЖЕЛ в положении сидя.

Вывод

Это первые Европейские рекомендации по началу и прекращению ФЗТ у взрослых пациентов с болезнью Помпе, основанные на обширном опыте экспертов из разных стран.

В РФ использование препарата Майозайм доступно с 2013 г. В настоящее время лечение препаратом получают 17 пациентов, из которых 4 лечатся по благотворительной программе. Учитывая относительно короткий срок использования препарата, российские специалисты не имеют возможности высказать собственное мнение по вопросам, изложенным выше. Однако предварительные данные индивидуального анализа подтверждают эффективность ФЗТ у всех наблюдаемых пациентов с болезнью Помпе. В 4 случаях, когда наблюдение сопровождалось проведением 6-ТМХ, анализом ФЖЕЛ и контролем мышечной силы по МСР, получены данные, сходные с зарубежными исследованиями. Стабилизация состояния отмечена у 1 пациента, а улучшение – в 3 случаях с развернутыми клиническими проявлениями. Основная проблема, с которой сталкиваются специалисты в РФ, – сложность начала своевременного лечения в связи тем, что болезнь Помпе не входит в перечень «24 нозологии», ограничением финансирования в регионах, а также несоблюдение условий непрерывности лечения. Как показывает личный опыт, перерывы в терапии приводят к резкому и необратимому ухудшению пациента, которое не удастся компенсировать даже после возобновления терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hagemans M.L., Winkel L.P., Van Doorn P.A. et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005;128:671–7. PMID: 15659425. DOI: 10.1093/brain/awh384.
2. Van der Beek N.A., de Vries J.M., Hagemans M.L. et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:88. PMID: 23147228. DOI: 10.1186/1750-1172-7-88.
3. Amalfitano A., Bengur A.R., Morse R.P. et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med* 2001;3:132–8.
4. Kishnani P.S., Corzo D., Nicolino M. et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68:99–109. PMID: 11286229. DOI: 10.1097/00125817-200103000-00007.

5. Kishnani P.S., Nicolino M., Voit T. et al. Chinese hamsterovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006;149:89–97. PMID: 16860134. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.02.035.
6. Van den Hout H., Reuser A.J., Vulto A.G. et al. Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet* 2000;356:397–8. PMID: 10972374. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02533-2.
7. Anderson L.J., Henley W., Wyatt K.M. et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with late-onset Pompe disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:945–52. PMID: 24906254. DOI: 10.1007/s10545-014-9728-1.
8. Angelini C., Semplicini C., Ravaglia S. et al. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J Neurol* 2012;259:952–8. PMID: 22081099. DOI: 10.1007/s00415-011-6293-5.
9. Bembi B., Pisa F.E., Confalonieri M. et al. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:727–35. PMID: 20838899. DOI: 10.1007/s10545-010-9201-8.
10. De Vries J.M., van der Beek N.A., Hop W.C. et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:73. PMID: 23013746. DOI: 10.1186/1750-1172-7-73.
11. Gungor D., Kruijshaar M.E., Plug I. et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:49. PMID: 23531252. DOI: 10.1186/1750-1172-8-49.
12. Regnery C., Kornblum C., Hanisch F. et al. 36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:837–45. PMID: 22290025. DOI: 10.1007/s10545-012-9451-8.
13. Strothotte S., Strigl-Pill N., Grunert B. et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol* 2010;257:91–7. PMID: 19649685. DOI: 10.1007/s00415-009-5275-3.
14. Van der Ploeg A.T., Barohn R., Carlson L. et al. Openlabel extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab* 2012;107:456–61. PMID: 23031366. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.09.015.
15. Van Der Ploeg A.T., Clemens P.R., Corzo D. et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *New Engl J Med* 2010;362:1396–406. PMID: 20393176. DOI: 10.1056/NEJMoa0909859.
16. Schoser 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* 2016;264(4):621–30. PMID: 27372449. DOI: 10.1007/s00415-016-8219-8.
17. Toscano A., Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol* 2013;260:951–9. PMID: 22926164. DOI: 10.1007/s00415-012-6636-x.
18. Barba-Romero M.A., Barrot E., Bautista-Lorite J. et al. Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. *Rev Neurol* 2012;54:497–507. PMID: 22492103.
19. Cupler E.J., Berger K.I., Leshner R.T. et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2012;45:319–33. PMID: 22173792. DOI: 10.1002/mus.22329.
20. Al Jasmí F., Al Jumah M., Alqarni F. et al. Diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease in the Middle East and North Africa region: consensus recommendations from an expert group. *BMC Neurol* 2015;15:205. PMID: 26471939. DOI: 10.1186/s12883-015-0412-3.
21. Hundsberger T., Rohrbach M., Kern L., Rosler K.M. Swiss national guideline for reimbursement of enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. *J Neurol* 2013;260:2279–85. PMID: 23749294. DOI: 10.1007/s00415-013-6980-5.
22. Llerena Junior J.C., Nascimento O.J., Oliveira A.S. et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74(2):166–76. PMID: 26690841. DOI: 10.1590/0004-282X20150194.
23. Tarnopolsky M., Katzberg H., Petrof B.J. et al. Pompe disease: diagnosis and management. Evidence-based guidelines from a canadian expert panel. *Can J Neurol Sci* 2016;43(4):472–85. PMID: 27055517. DOI: 10.1017/cjn.2016.37.
24. Schuller A., Kornblum C., Deschauer M. et al. Diagnosis and therapy of late onset Pompe disease. *Nervenarzt* 2013;84:1467–72. PMID: 24264645. DOI: 10.1007/s00115-013-3947-9.
25. Schoser B., Laforet P., Kruijshaar M.E. et al. 208th ENMC International Workshop: Formation of a European Network to develop a European data sharing model and treatment guidelines for Pompe disease Naarden, The Netherlands, 26–28 September 2014. *Neuromuscul Disord* 2015;25:674–8. PMID: 25998612. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.04.006.
26. Gungor D., De Vries J.M., Brusse E. et al. Enzyme replacement therapy and fatigue in adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2013;109:174–8. PMID: 23603069. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.03.016.
27. Gungor D., Kruijshaar M.E., Plug I. et al. Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. *J Inherit Metab Dis* 2016;39:253–60. PMID: 26531313. DOI: 10.1007/s10545-015-9889-6.
28. Vianello A., Semplicini C., Paladini L. et al. Enzyme replacement therapy improves respiratory outcomes in patients with late-onset type II glycogenosis and high ventilator dependency. *Lung* 2013;191:537–44. PMID: 23839583. DOI: 10.1007/s00408-013-9489-x.
29. Van der Meijden J.C., Gungor D., Kruijshaar M.E. et al. Ten years of the international Pompe survey: patient reported outcomes as a reliable tool for studying treated and untreated children and adults with non-classic Pompe disease. *J Inherit Metab Dis* 2015;38:495–503. PMID: 26533772. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.1983.
30. Orlikowski D., Pellegrini N., Prigent H. et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscular Disord* 2011;21:477–82. PMID: 21550241. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.04.001.
31. Papadimas G.K., Spengos K., Konstantinopoulou A. et al. Adult Pompe disease: Clinical manifestations and outcome of the first Greek patients receiving enzyme replacement therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113:303–7. PMID: 21216089. DOI: 10.1016/j.clineuro.2010.12.005.
32. Stepien K.M., Hendriksz C.J., Roberts M., Sharma R. Observational clinical study of 22 adult-onset Pompe disease patients undergoing enzyme replacement therapy over 5 years. *Mol Genet Metab* 2016;117:413–8. PMID: 26873529. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.01.013.
33. Lukacs Z., Nieves Cobos P., W€enninger S. et al. Prevalence of Pompe disease in 3,076 patients with hyperCKemia and limb-girdle muscular weakness. *Neurology* 2016;87:295–8. PMID: 27170567. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002758.
34. Bergsma A.J., In't Groen S.L., Verheijen F.W. et al. From cryptic toward canonical pre-mrna splicing in pompe disease: a pipeline for the development of antisense oligonucleotides. *Mol Ther Nucleic Acids* 2016;5:e361. PMID: 27623443. DOI: 10.1038/mtna.2016.75.
35. Angelini C., Semplicini C., Tonin P. et al. Progress in enzyme replacement therapy in glycogen storage disease type II. *Ther Adv Neurol Disord* 2009;2:143–53. PMID: 21179524. DOI: 10.1177/1756285609103324.
36. Echaniz-Laguna A., Carlier R.Y., Laloui K. et al. Should patients with asymptomatic pompe disease be treated? A nationwide study in France. *Muscle Nerve* 2015;51:884–9. PMID: 25786784. DOI: 10.1002/mus.24653.
37. Laloui K., Wary C., Carlier R.Y. et al. Making diagnosis of Pompe disease

- at a presymptomatic stage: to treat or not to treat? *Neurology* 2011;77:594–5. PMID: 21753173. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318228c0ea.
38. Case L.E., Koeberl D.D., Young S.P. et al. Improvement with ongoing enzyme replacement therapy in advanced late-onset Pompe disease: a case study. *Mol Genet Metab* 2008;95:233–5. PMID: 18930676. DOI: 10.1016/j.ymgme.2008.09.001.
 39. Furusawa Y., Mori-Yoshimura M., Yamamoto T. et al. Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: A 2-year follow-up study. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:301–10. PMID: 21984055. DOI: 10.1007/s10545-011-9393-6.
 40. Kobayashi H., Shimada Y., Ikegami M. et al. Prognostic factors for the late onset Pompe disease with enzyme replacement therapy: From our experience of 4 cases including an autopsy case. *Mol Genet Metab* 2010;100:14–9. PMID: 20202878. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.01.015.
 41. Korpela M.P., Paetau A., Lofberg M.I. et al. A novel mutation of the GAA gene in a Finnish late-onset Pompe disease patient: clinical phenotype and follow-up with enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve* 2009;40:143–8. PMID: 19472353. DOI: 10.1002/mus.21291.
 42. Ravaglia S., Danesino C., Pichiecchio A. et al. Enzyme replacement therapy in severe adult-onset glycogen storage disease type II. *Adv Ther* 2008;25:820–9. PMID: 18704279. DOI: 10.1007/s12325-008-0086-y.
 43. Rossi M., Parenti G., Della Casa R. et al. Long-term enzyme replacement therapy for Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase derived from Chinese hamster ovary cells. *J Child Neurol* 2007;22:565–73. PMID: 17690063. DOI: 10.1177/0883073807302598.
 44. Sayeed N., Sharma P., Abdelhalim M., Mukherjee R. Effect of enzyme replacement therapy (ERT) added to Home Mechanical Ventilation (HMV) in adult Pompe disease. *Respirol Case Rep* 2015;3:159–61. PMID: 26740886. DOI: 10.1002/rcr2.136.
 45. Sugai F., Kokunai Y., Yamamoto Y. et al. Use of the muscle volume analyzer to evaluate enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. *J Neurol* 2010;257:461–3. PMID: 19908083. DOI: 10.1007/s00415-009-5367-0.
 46. Van Capelle C.I., Winkel L.P., Hagemans M.L. et al. Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease. *Neuromuscular Disord* 2008;18:447–52. PMID: 18508267. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.04.009.
 47. Kishnani P.S., Goldenberg P.C., DeArment S.L. et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab* 2010;99:26–33. PMID: 19775921. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.08.003.
 48. Van Gelder C.M., Hoogeveen-Westerveld M., Kroos M.A. et al. Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *J Inherit Metab Dis* 2015;38:305–14. PMID: 24715333. DOI: 10.1007/s10545-014-9707-6.
 49. De Vries J.M., Kuperus E., Hoogeveen-Westerveld M. et al. Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med* 2017;19:90–7. PMID: 27362911. DOI: 10.1038/gim.2016.70.
 50. Patel T.T., Banugaria S.G., Case L.E. et al. The impact of antibodies in late-onset Pompe disease: A case series and literature review. *Mol Genet Metab* 2012;106:301–9. PMID: 22613277. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.04.027.
 51. Dasouki M., Jawdat O., Almadhoun O. et al. Pompe disease: Literature review and case series. *Neurol Clin* 2014;32:751–76. PMID: 25037089. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.04.010.
 52. De Vries J.M., Brugma J.D., Ozkan L. et al. First experience with enzyme replacement therapy during pregnancy and lactation in Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2011;104:552–5. PMID: 21967859. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.09.012.
 53. Dons-Sinke I.J., Dirckx M., Scoones G.P. An aesthetic management of two patients with Pompe disease for caesarean section. *Case Rep Anesthesiol* 2014;2014:650310. PMID: 24772354. DOI: 10.1155/2014/650310.
 54. Zagnoli F., Leblanc A., Blanchard C. Pregnancy during enzyme replacement therapy for late-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscular Disord* 2013;23:180–1. PMID: 23290485. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.11.006.
 55. Van den Hout J.M., Kamphoven J.H., Winkel L.P. et al. Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk. *Pediatrics* 2004;113:e448–57. PMID: 15121988. DOI: 10.1177/0883073807302598.
 56. 4180000, in *Moniteur Belge/Belgisch staatsblad*. 2011. 47840–6.
 57. Vielhaber S., Brejova A., Debska-Vielhaber G. et al. 24-months results in two adults with Pompe disease on enzyme replacement therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113:350–7. PMID: 21477922. DOI: 10.1016/j.clineuro.2010.09.016.
 58. Merk T., Wibmer T., Schumann C., Kruger S. Glycogen storage disease type II (Pompe disease) - influence of enzyme replacement therapy in adults. *Eur J Neurol* 2009;16:274–7. PMID: 19138339. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02377.x.
 59. Andreassen C.S., Schlutter J.M., 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;112:40–3. PMID: 24685124. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.02.015.
 60. Gesquierre-Dando A., Attarian S., Maues De Paula A. et al. Fibromyalgia-like symptoms associated with irritable bowel syndrome: A challenging diagnosis of late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2015;52:300–4. PMID: 25703594. DOI: 10.1002/mus.24618.
 61. Angelini C., Semplicini C., Ravaglia S. et al. New motor outcome function measures in evaluation of late-onset Pompe disease before and after enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve* 2012;45:831–4. PMID: 22581536. DOI: 10.1002/mus.23340.
 62. Ravaglia S., Moglia A., Costa A. et al. Enzyme replacement therapy in late-onset type II glycogenosis. *Eur J Neurol* 2009;16:e125. PMID: 19469831. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02664.x
 63. Ravaglia S., Pichiecchio A., Ponzio M. et al. Changes in skeletal muscle qualities during enzyme replacement therapy in late-onset type II glycogenosis: Temporal and spatial pattern of mass vs. strength response. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:737–45. PMID: 20844963. DOI: 10.1007/s10545-010-9204-5.
 64. Ravaglia S., De Filippi P., Pichiecchio A. et al. Can genes influencing muscle function affect the therapeutic response to enzyme replacement therapy (ERT) in late-onset Type II Glycogenosis? *Mol Genet Metab* 2012;107:104–10. PMID: 22704482. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.05.016.
 65. Marzorati M., Porcelli S., Bellistri G. et al. Exercise testing in late-onset glycogen storage disease type II patients undergoing enzyme replacement therapy. *Neuromuscular Disord* 2012;22(3):S230–4. PMID: 23182645. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.10.017.
 66. Marzorati M., Porcelli S., Reggiori B. et al. Improved exercise tolerance after enzyme replacement therapy in Pompe disease. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:771–5. PMID: 22033515. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31823e6579.
 67. Montagnese F., Barca E., Musumeci O. et al. Clinical and molecular aspects of 30 patients with late-onset Pompe disease (LOPD): unusual features and response to treatment. *J Neurol* 2015;262:968–78. PMID: 25673129. DOI: 10.1007/s00415-015-7664-0.
 68. Crescimanno G., Modica R., Lo Mauro R. et al. Role of the cardio-pulmonary exercise test and six-minute walking test in the evaluation of exercise performance in patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscular Disord* 2015;25:542–7. PMID: 25908581. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.03.010.
 69. Furusawa Y., Mitsuhashi S., Mori-Yoshimura M. et al. Late-onset Pompe disease after 4 years of enzyme replacement therapy: An autopsy case. *Neurol Clin Neurosci* 2014;2:7–9. PMID: 20202878. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.01.015.

70. Isayama R., Shiga K., Seo K. et al. Sixty six-month follow-up of muscle power and respiratory function in a case with adult-type Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *J Clin Neuromuscular Dis* 2014;15:152–6. PMID: 24872213. DOI: 10.1097/CND.000000000000029.
71. Park J.S., Kim H.G., Shin J.H. et al. Effect of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: open pilot study of 48 weeks follow-up. *Neurol Sci* 2015;36:599–605. PMID: 25388776. DOI: 10.1007/s10072-014-2000-5.
72. De Vries J.M., van der Beek N.A., Kroos M.A. et al. High antibody titer in an adult with Pompe disease affects treatment with alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab* 2010;101:338–45. PMID: 20826098. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.08.009.
73. Winkel L.P., Van den Hout J.M., Kamphoven J.H. et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Ann Neurol* 2004;55:495–502. PMID: 15048888. DOI: 10.1002/ana.20019.
74. Wyatt K., Henley W., Anderson L. et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: A longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess* 2012;16:1–566. PMID: 23089251. DOI: 10.3310/hta16390.
75. Deegan P.B., Cox T.M., Waldek S. et al. Guidelines for the investigation and management of late onset acid maltase deficiency (Type II Glycogen Storage Disease/Pompe Disease). Version 3 August 2007. Available at: http://www.specialised-services.nhs.uk/library/23/Guidelines_for_Late_Onset_Pompe_Disease.pdf (accessed 13-08-2014).

Благодарности. Мы выражаем благодарность Уикору Брамеру (Wichor Brammer), специалисту по биомедицинской информации медицинского центра Эразмус, за помощь в разработке стратегии поиска. Первое из 3 совещаний состоялось при финансовой поддержке Европейского центра нервно-мышечных болезней и его спонсоров.

Конфликт интересов. Статья и представленные в ней рекомендации разработаны без участия представителей фармацевтической промышленности. А. Hahn, С. Kornblum, Р. Laforet, I. Pascual Pascual, N. Preisler, K. Rosler, В. Schoser, T. Stulnig, А. Toscano, А. van der Ploeg и J. Vissing получили финансирование от разных промышленных предприятий, заинтересованных в научных исследованиях в области БП, клинических исследованиях и/или в качестве консультантов или докладчиков. Другие авторы не заявили о финансовых или других конфликтах интересов.

Приложение: Европейский консорциум по болезни Помпе

Dr Corrado Angelini, Fondazione S. Camillo Hospital, IRCCS, Venice, Italy; Dr Bruno Bembi, Regional Center for Rare Disorders, Udine, Italy; Dr Alexander Broomfield, Manchester Centre for Genomic Medicine, Manchester, UK; Dr Matthias Boentert, Department of Sleep Medicine and Neuromuscular Disorders, University Hospital Munster, Munster, Germany; Prof. Claude Desnuelle, Department of Neuromuscular Diseases, University Hospital of Nice, Nice, France; Dr Oliver Findling, Department of Neurology, University of Bern, Bern, Switzerland; Prof. Andreas Hahn, Department of Child Neurology, University of Giessen, Giessen, Germany; Dr Jordi Diaz-Manera, Neuromuscular Disorders Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; Dr Thomas Hundsberger, Department of Neurology, Cantonal Hospital St. Gallen, St. Gallen, Switzerland; Prof. Cornelia Kornblum, Department of Neurology and Center for Rare Diseases Bonn (ZSEB), University Hospital of Bonn, Bonn, Germany; Dr Michelle E. Kruijshaar, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands; Prof. François Labarthe, Université François-Rabelais, CHRU de Tours, Tours, France; Dr Robin H. Lachmann, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK; Dr Pascal Laforet, Paris-Est, Referral Center for Neuromuscular Disorders, Pitie-Salpetriere Hospital, Assistance Publique Hopitaux de Paris, Paris, France; Dr Karl-Eugen Mengel, Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany; Dr Tiziana Mongini, Department of Neurosciences, University of Torino, Torino, Italy; Prof. Wolfgang Muller-Felber, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany; Dr Giancarlo Parenti, Federico II University, Naples, Italy; Dr S. Ignacio Pascual Pascual, Servicio de Neuro-pediatria, Hospital Universitario La Paz and Departamento de Pediatria, Universidad Autonoma de Madrid, Madrid, Spain; Dr W. Pim Pijnappel, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands; Dr Nicolai Preisler, Copenhagen Neuromuscular Centre, Department of Neurology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Dr Mark Roberts, Salford Royal NHS Foundation Trust, Salford, UK; Prof. Kai Rosler, Neuromuscular Centre, University Department of Neurology, Inselspital, Bern, Switzerland; Prof. Sabrina Sacconi, Department of Neuromuscular Diseases, University Hospital of Nice, Nice, France; Prof. Benedikt Schoser, Ludwig-Maximilians-University, Friedrich-Baur-Institute, Munich, Germany; Prof. Thomas Stulnig, Clinical Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; Dr Beril Talim, Hacettepe University, Ankara, Turkey; Dr Marine Tardieu, Université François-Rabelais, CHRU de Tours, Tours, France; Prof. Antonio Toscano, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy; Dr Nadine A.M. E van der Beek, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands; Prof. Peter Van den Bergh, University Hospitals St-Luc, Brussels, Belgium; Prof. Pieter van Doorn, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands; Prof. Ans T. van der Ploeg, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands; Prof. John Vissing, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Dr Stephan Weninger, Ludwig-Maximilians-University, Friedrich-Baur-Institute, Munich, Germany.