

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

INTERNAL DISEASES

УДК 616.8-056.76

DOI 10.52575/2687-0940-2024-47-1-5-13

Клинический случай

Болезнь Помпе с поздним началом. О чем нужно знать практикующему врачу?

Вишневецкий В.И. , Терновых Т.В. , Мельникова Е.А. , Панина Ю.Н. 

Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева,

Россия, 302026, г. Орел, ул. Комсомольская, 95

E-mail: priem@oreluniver.ru

Аннотация. Представлен клинический случай наблюдения и лечения пациента с болезнью Помпе с поздним началом (БПН) – редкой наследственной болезнью накопления, связанной с дефицитом фермента кислой мальтазы (кислой α -глюкозидазы) в лизосомах. Первые признаки заболевания у пациента С. – рецидивирующие боли в животе – появились в 10-летнем возрасте. Диагноз болезнь Помпе с поздним началом был поставлен в одном из федеральных центров после тщательного лабораторного и молекулярно-генетического исследований. Заместительная ферментная терапия алглюкозидазой альфа дала положительные результаты: стабилизировалось состояние пациента, снизилась активность ряда показателей – аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинфосфокиназы (КФК). Представленный доказанный клинический случай болезни Помпе с поздним началом с оценкой состояния пациента до лечения и результаты после ферментозаместительной терапии может быть полезным в практической работе широкого круга врачей – терапевтам, гастроэнтерологам, неврологам, врачам общей практики и др.

Ключевые слова: болезнь Помпе, болезнь Помпе с поздним началом, кислая α -глюкозидаза, заместительная ферментная терапия

Для цитирования: Вишневецкий В.И., Терновых Т.В., Мельникова Е.А., Панина Ю.Н. 2024. Болезнь Помпе с поздним началом. О чем нужно знать практикующему врачу? *Актуальные проблемы медицины*, 47(1): 5–13. DOI: 10.52575/2687-0940-2024-47-1-5-13

Финансирование: Работа выполнена без внешних источников финансирования.

Pompe Disease with a Late Onset. What Does a Practitioner Need to Know About?

Valerii I. Vishnevskij , Tatiana V. Ternovikh ,
Evgenia A. Melnikova , Julia N. Panina I.S. Turgenev Orel State University,
95 Komsomolskaya St., Orel 302026, RussiaE-mail: priem@oreluniver.ru

Abstract. The article presents a clinical case of observation and treatment of a patient with late-onset Pompe disease (LOPD), a rare hereditary storage disease associated with a deficiency of the enzyme acid



maltase (acid α -glucosidase) in lysosomes. The first signs of the disease in patient S. – recurrent abdominal pain – appeared at the age of 10. The diagnosis of late-onset Pompe disease was made in one of the federal centers after careful laboratory and molecular genetic studies. Enzyme replacement therapy with Alglucosidase Alpha gave positive results: the patient's condition stabilized, the activity of a number of indicators decreased – aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), creatine phosphokinase (CPK). The presented proven clinical case of late-onset Pompe disease with an assessment of the patient's condition before treatment and the results after enzyme replacement therapy can be useful in the practical work of a wide range of doctors - internists, gastroenterologists, neurologists, general practitioners, etc.

Keywords: Pompe disease, late-onset Pompe disease, acid α -glucosidase, enzyme replacement therapy.

For citation: Vishnevskij V.I., Ternovykh T.V., Melnikova E.A. 2024. Pompe Disease with a Late Onset. What Does a Practitioner Need to Know About? *Challenges in Modern Medicine*, 47(1): 5–13 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2024-47-1-5-13

Funding: The work was carried out without external sources of funding.

Введение

Болезнь Помпе (БП) – наследственная метаболическая миопатия, обусловленная отложением лизосомального гликогена при отсутствии или снижении активности фермента кислой мальтазы [Sun, 2018; Martina et al., 2020]. БП была описана в 1932 г. голландским патологоанатомом И.К. Помпе. При БП лизосомальный гликоген накапливается во многих тканях с наиболее заметным поражением скелетных, сердечных и гладких мышц [Heffner et al., 2018; de Araujo et al., 2020]. Заболевание обусловлено мутациями гена GAA, картированного на 17-й хромосоме в локусе 17q25.3 и кодирующего синтез кислой альфа-1,4-глюкозидазы [Pena et al., 2019; Martina et al., 2020]. Количество мутаций гена GAA при БП – более 450. Они снижают или полностью устраняют этот важный фермент, который вызывает накопление гликогена, повреждая при этом мышцы скелета и сердца [Clemens et al., 2019; Kishnani P. et al., 2019]. Тяжесть заболевания и возраст начала могут варьировать в широких пределах и связаны со степенью дефицита ферментов [Hardcastle et al., 2018; Keeler et al., 2019].

Распространенность БП с поздним началом составляет примерно 1 случай на 60 000 взрослого населения. Заболевание встречается практически во всех этнических группах населения и разных географических регионах [Kohler et al., 2018].

Согласно МКБ-10, заболевание относится к классу IV, болезням эндокринной системы, расстройству питания и нарушению обмена веществ, E74.0 – болезни накопления гликогена (болезнь Помпе).

БП носит прогрессирующий характер течения заболевания, именно поэтому отложение гликогена в тканях-мишенях нарушает их функцию и приводит к необратимым структурным изменениям тканей и гибели больного БП [Mayeuf-Louchart et al., 2019]. БП – это, однозначно, полиорганная патология. В настоящее время выделяют две ее основные формы:

1) младенческая форма БП проявляется с первых месяцев жизни (нарушение питания, затрудненное дыхание, мышечная дистрофия, кардиомиопатия). Без ферментозаместительной терапии (ФЗТ) младенцы умирают от развившихся осложнений, не достигая 1-го года жизни [Gupta et al., 2020];

2) БП с поздним началом (БППН) характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью и приводит к смерти от дыхательной недостаточности из-за слабости диафрагмальных и межреберных мышц [Ellingwood et al., 2018].

БППН отличается гетерогенностью клинических проявлений, разным возрастом проявления первых очевидных признаков и симптомов, разной скоростью прогрессирования болезни и выраженностью слабости мышц [Reuser et al., 2019]. БППН может проявиться в любом возрасте и в основном характеризуется поражением скелетной и дыхательной мускулатуры, а также минимальным поражением сердца, в отличие от младенческой формы

БП. Причинами смерти могут стать дыхательная недостаточность, развитие жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, дисфагия. Нарастание мышечной дистрофии может привести к инвалидизации больного [Skurat et al., 2017; Rodrigues et al., 2018].

Более редкими проявлениями БППН могут быть случаи асимметричного птоза за счет поражения лицевой мускулатуры, макроглоссии, дизурические и диспепсические расстройства.

В отечественной и зарубежной литературе имеется ряд публикаций, посвященный БППН. Несмотря на это, и на сегодняшний день ее диагностика остается большой проблемой. Учитывая фенотипическую гетерогенность заболевания, среднее время постановки диагноза БППН по данным литературы составляет в среднем 5–7 лет [Boentert et al., 2016; Chan et al., 2017], а в Российской Федерации – до 10 лет и более [Курбатов и соавт., 2015].

Нам представляется интересным с практической точки зрения привести клинический разбор наблюдения пациента с БППН с дебюта поражения пищеварительного тракта.

Клинический случай

Пациент С., 2004 г. р., считает себя больным с 2014 года, когда впервые появились ноющие боли в животе без четкой локализации, которые купировались самостоятельно; спустя месяц абдоминальные боли повторились вновь, что послужило поводом обратиться в детскую поликлинику № 4 г. Орла к гастроэнтерологу. В амбулаторном порядке было проведено лабораторное обследование: выявлено повышение активности в плазме крови аспартатаминотрансфераза (АСТ) до 135 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) до 114 Ед/л. Был поставлен предварительный диагноз гепатит С, однако в дальнейшем маркеры вируса гепатита С в крови не были выявлены. Пациенту была рекомендована диета и прием эссенциале форте 2 капсулы в день. Кроме того, проводились консультации кардиолога, невролога, психолога, психиатра: органической патологии выявлено не было. В дальнейшем боли в животе периодически беспокоили не чаще 1 раза в месяц, проходили самостоятельно, что существенно не ухудшало качество жизни пациента. Однако стойко сохранялся повышенный уровень трансаминаз (более 2,5–3 верхних границ нормы), в связи с чем пациент в 2017 году был направлен в Российскую детскую клиническую больницу ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (г. Москва). Там же было проведено дообследование – определение уровня креатинфосфокиназы (КФК), альфа-глюкозидазы, полный анализ гена GAA методом прямого автоматического секвенирования. Уровень КФК от 16.02.2017 составил 1920 Ед/л (в норме до 229 Ед/л) (табл. 1), исследование активности альфа-глюкозидазы – 0,62 мкмоль/литр/час (в норме 1,00–25,00) (табл. 2), методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена GAA (март 2017 года). В 1 интроне гена обнаружена замена NM_000152.3: с.-32-13Т>G в гетерозиготном состоянии. В 7 экзоне гена обнаружена неописанная ранее замена NM_000152.3: с.1153delC(p. R385Afs*7) в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп кодона.

Таблица 1
Table 1

Уровень КФК плазмы крови пациента С
Level blood plasma CPK of patient C

| ДНК | Норма, ед./л | Уровень КФК, ед./л |
|-----|--|--------------------|
| 248 | Взрослые: – женщины < 145 – мужчины < 171 Дети: – < 6 месяцев 41–330 – > 6 месяцев 24–229 | 1920 |



Таблица 2
Table 2

Тандемная масс-спектрометрия (ESI-MS/MS). По результатам исследования выявлено снижение альфа-глюкозидазы. Диагноз болезнь Помпе высоковероятен
Tandem mass spectrometry (ESI-MS/MS). The results of the study revealed a decrease in alpha-glucosidase. The diagnosis of Pompe disease is highly probable

| Наименование фермента | Активность (мкмоль/литр/час) | Норма (мкмоль/литр/час) |
|-----------------------|------------------------------|-------------------------|
| Галактоцереброзидаза | 3,49 | 0,70–10,00 |
| альфа-глюкозидаза | 0,62 | 1,00–25,00 |
| альфа-галактозидаза | 4,67 | 0,80–15,00 |
| β-глюкоцереброзидаза | 12,15 | 1,50–25,00 |
| сфингомиелиназа | 5,89 | 1,50–25,00 |
| альфа-идуронидаза | 18,64 | 1,00–25,00 |

С учетом данных лабораторного и молекулярно-генетического исследований был поставлен диагноз: болезнь Помпе с поздним началом. Пациент был госпитализирован в Российскую детскую клиническую больницу ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, где провели инструментальное дообследование:

- электронейромиография (ЭНМГ) – выявлены нарушения надсегментарного типа, признаки негрубых первично-миогенных нарушений в мышцах нижних конечностей;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек и надпочечников – печень несколько увеличена за счет левой доли, передне-задний размер правой доли – 127 мм, левой – 54 мм. Структура однородная, стенки сосудов и протоков уплотнены. Эхогенность несколько повышена, поджелудочная железа, желчный пузырь, селезенка, почки в норме.

Тогда же был проведен врачебный консилиум и вынесено решение о назначении ферментозаместительной терапии – Аглюкозидазы альфа – Майозайм (Джензайм, Нидерланды). Пациент регулярно получал терапию данным препаратом в дозе 20 мг/кг каждые 2 недели на протяжении нескольких лет. ЭНМГ от 25.03.2020: легкие первично-миогенные изменения в проксимальных мышцах нижних конечностей, нарушения надсегментарных влияний, признаков заинтересованности мотонейронов и периферических нервов на настоящее время нет. Биохимический анализ крови от 02.08.2022: АСТ 86 Ед/л, АЛТ 72 Ед/л, КФК 974 Ме/л. УЗИ брюшной полости, почек и надпочечников от 02.08.2022: патологических изменений не выявлено.

С возраста 18 лет (30.08.2022 года) ферментозаместительную терапию не получает, в связи с этим в течение последних 2 недель отмечает легкую утомляемость после физической нагрузки. Поступил в 5 неврологическое отделение ФГБНУ Научного центра неврологии для проведения обследования и определения показаний к продолжению патогенетической ферментозаместительной терапии.

Соматический статус: состояние удовлетворительное. Рост 181. Вес 70,5 кг. Кожные покровы слизистые, бледно-розовые, нормальной влажности. Температура тела 36,7 °С. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, ЧДД 15 в 1 минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные. АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС 47 уд/мин. Язык не обложен. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Мочеиспускание безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Неврологический статус: сознание ясное. Менингеальных знаков нет. Обоняние сохранено. Поля зрения при ориентировочной оценке не изменены. Зрачки D=S, глазные щели D=S. Движения глазных яблок в полном объеме. Чувствительность на лице не нарушена. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Лицо симметричное в покое и при выполнении мимических проб. Горизонтальный мелкоразмашистый нистагм при

крайних отведениях глазных яблок. Глотание, фонация не нарушены. Глоточный рефлекс живой. Сила мышц шеи сохранена. Язык по средней линии. Сила мышц-разгибателей бедра снижена с 2-х сторон до 4 баллов. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексy в руках и ногах равномерно снижены. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Походка не изменена. В пробе Ромберга устойчив. Нарушений чувствительности на момент осмотра не выявлено. Тазовые функции контролирует.

Данные дополнительных методов исследований (22.09.2022):

Общий анализ крови в пределах нормы.

Общий анализ мочи в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: АСТ 89 Ед/л, АЛТ 57 Ед/л, КФК 696 Ед/л.

Кислотно-щелочное состояние (КЩС), газовый состав капиллярной крови: рН 7,394, рСО₂ 43,0 мм рт. ст., рО₂ 75 мм рт. ст., (норма 80–100 мм рт. ст.), НСО₃ (АВ) 25,7, АВЕ 1, sO₂ 96,4 %, Нсг 46,3 %.

Электрокардиография (ЭКГ): синусовая брадикардия 47 в мин.

Эхокардиография (Эхо-КГ) – физиологическая незначительная регургитация на митральном, трикуспидальном клапанах и клапане легочной артерии. Дополнительные хорды в средней трети и в верхушечной области полости ЛЖ.

УЗИ органов брюшной полости – эхо-признаки спленомегалии.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) мягких тканей бедер и голеней – МР-данные соответствуют изменениям мышц бедер в виде отека, мышц голеней в виде минимального жирового замещения и отека вышеуказанной локализации.

Спирометрия: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) (сидя) 5949 мл (105 % ДЖЕЛ).

Электромиография (ЭМГ) – в паравертебральной мышце (исследования на уровне Th₅) регистрируются нейрофизиологические признаки первично-мышечного уровня поражения без признаков активности патологического процесса (потенциал фибрилляций (ПФ) / позитивные острые волны (ПОВ) abs). В проксимальных мышцах конечностей средние параметры потенциала двигательных единиц (ПДЕ) в пределах возрастной нормы (регистрируются лишь единичные ПДЕ мышечного типа), спонтанная активность мышечных волокон отсутствует.

Диагноз болезни Помпе с поздним началом у пациента был подтвержден на основании исследования уровня ферментов и ДНК-диагностики. У пациента имеются начальные признаки дыхательной недостаточности, гипоксемия, имеется также слабость разгибателей бедер с двух сторон, повышение АЛТ до 57 Ед/л, АСТ – до 89 Ед/л, КФК – 696 Ед/л.

На сегодняшний день единственно возможным вариантом эффективного патогенетического лечения данного заболевания является назначение ФЗТ препаратом алглюкозидаза альфа.

В течение 3-х лет пациент регулярно получал ФЗТ, что способствовало стабилизации патологического процесса. Во избежание нарастания дыхательной недостаточности, неизбежного развития жизнеугрожающих нарушения сердечного ритма, расстройства глотания, а также нарастания мышечной дистрофии, способствующих инвалидизации пациента, показано продолжение патогенетического лечения препаратом алглюкозидаза альфа в дозе 20 мг/кг каждые 2 недели длительно. Кроме того, показано динамическое наблюдение пациента – ежегодный осмотр в условиях федерального центра (ФГБНУ «Научный центр неврологии»).

Заключение

Представленный клинический случай представляет профессиональный интерес для врачей различных специальностей, поскольку начальные проявления заболевания не имеют специфических клинических проявлений. Диагноз болезни Помпе с поздним началом в условиях реальной клинической практики ставится крайне редко, отчасти это связано с



низкой информированностью врачей. Диагностика заболевания часто представляет собой диагностическую дилемму из-за редкости заболевания и относительно неспецифического характера фенотипических признаков, которые только в совокупности могут привести к подозрению на болезнь Помпе. Необходим мультидисциплинарный подход в обследовании пациента, проведение лабораторных и инструментальных исследований, а также назначение молекулярно-генетических исследований для диагностики данного заболевания, таких как определение уровня КФК, электромиография, динамическая спирометрия, биопсия мышц, УЗИ органов брюшной полости, МРТ мягких тканей бедер и голени, ЭКГ, Эхо-КГ. В обязательный перечень обследования пациента входит тандемная масс-спектрометрия на дефицит лизосомальной кислоты альфа-глюкозидазы и полный анализ гена GAA методом прямого автоматического секвенирования, что позволит начать патогенетическое лечение (ФЗТ) и улучшить прогноз пациента.

Наличие 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.

Патогенетическая терапия включает в себя, прежде всего, ферментозаместительную терапию препаратом алглюкозидаза альфа [Park et al., 2018; Poelman et al., 2018]. Других подходов к лечению данного заболевания в настоящее время не разработано [Tarallo et al., 2019; Toscano et al., 2019]. ФЗТ у таких пациентов приводит к улучшению качества жизни и замедляет прогрессирование заболевания.

Список литературы

- Курбатов С.А., Никитин С.С., Захарова Е.Ю. 2015. Болезнь Помпе с поздним началом с фенотипом пояснично-конечностной миодистрофии. *Нервно-мышечные болезни* 5(3): 62–8. doi: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-6268.
- Sun A. 2018. Lysosomal Storage Disease Overview. *Ann Transl Med.* 6: 476. doi: 10.21037/atm.2018.11.39
- de Araujo M.E., Liebscher G., Hess M.W., Huber L.A. 2020. Lysosomal Size Matters. *Traffic.*; 21: 60–75. doi: 10.1111/tra.12714
- Heffner G., James L., Chaivorapol C. 2018. A Novel Hybrid Promote Directing AAV-Mediated Expression of Acid Alpha-Glucosidase to Liver, Muscle and CNS Yields Optimized Outcomes in a Mouse Model of Pompe Disease. *Neuromuscular Disord.* 28: S135-6.
- Martina J.A., Raben N., Puertollano R. 2020. Lysosomal Storage Diseases. *Cell.* 180:602–02.e1. doi: 10.1016/j.cell.2020.01.017
- Pena L.D., Barohn R., Byrne B. 2019. 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; 29: 167–86. doi: 10.1016/j.nmd.2018.12.004
- Clemens P., Mozaffar T., Schoser B. 2019. Safety and Efficacy of Advanced and Targeted Acid α -glucosidase (AT-GAA)(ATB200/AT2221) in ERT-switch Nonambulatory Patients with Pompe Disease: Preliminary Results from the ATB200-02 Trial. *Mol. Genet. Metab.* 126: S40-1. doi:10.1016/j.ymgme.2018.12.084
- Kishnani P., Schoser B., Bratkovic D. 2019. First-in-human Study of Advanced and Targeted Acid α -glucosidase (AT-GAA) (ATB200/AT2221) in Patients with Pompe Disease: Preliminary Functional Assessment Results from the ATB200-02 Trial. *Mol. Genet. Metab.* 126: S86. doi:10.1016/j.ymgme.2018.12.212
- Hardcastle N., Boulis N.M., Federici T. 2018. AAV Gene Delivery to the Spinal Cord: Serotypes, Methods, Candidate Diseases, and Clinical Trials. *Expert Opin. Biol. Ther.* 18: 293–307. doi: 10.1080/14712598.2018.1416089

- Keeler A.M., Zieger M., Todeasa S.H. 2019. Systemic Delivery of AAVB1-GAA Clears Glycogen and Prolongs Survival in a Mouse Model of Pompe Disease. *Hum Gene Ther* 30: 57–68. doi: 10.1089/hum.2018.016
- Kohler L., Puertollano R., Raben N. 2018. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurotherapeutics* 15: 928–42 doi: 10.1007/s13311-018-0655-y
- Mayeuf-Louchart A., Lancel S., Sebti Y., Pourcet B., Loyens A., Delhaye S., Duhem C., Beauchamp J., Ferri L., Thorel Q., Boulinguez A., Zecchin M., Dubois-Chevalier J. 2019. Glycogen Dynamics Drives Lipid Droplet Biogenesis During Brown Adipocyte Differentiation. *Cell Rep.*; 29: 1410–18. e6. doi: 10.1016/j.celrep.2019.09.073
- Gupta N., Kazi Z.B., Nampoothiri S., Jagdeesh S., Kabra M., Puri R.D., Muranjan M., Kalaivani M., Rehder C., Bali D., Verma I.C., Kishnani P.S. 2020. Clinical and Molecular Disease Spectrum and Outcomes in Patients with Infantile-Onset Pompe Disease. *J Pediatr.* 216: 44–50. e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.08.058
- Ellingwood S.S., Cheng A. 2018. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *J. Endocrinol. Sep*; 238(3): R131-R141, doi: 10.1530/JOE-18-0120
- Reuser A.J., van der Ploeg A.T., Chien Y.H., Llerena J. Jr., Abbott M.A., Clemens P.R., Kimonis V.E., Leslie N., Maruti S.S., Sanson B.J., Araujo R., Periquet M., Toscano A. 2019. GAA Variants and Phenotypes Among 1,079 Patients with Pompe Disease: Data from the Pompe Registry. 40: 2146–64. doi: 10.1002/humu.23878
- Skurat A.V., Segvich D.M., De Paoli-Roach A.A., Roach P.J. 2017. Novel Method for Detection of Glycogen in Cells. *Glycobiology*; 27(5): 416–424. doi: 10.1093/glycob/cwx005
- Rodrigues G.A., Shalaev E., Karami T.K. 2018. Pharmaceutical Development of AAV-Based Gene Therapy Products for the Eye. *Pharm. Res.* 36: 29. doi: 10.1007/s11095-018-2554-7
- Boentert M., Prigent H., Várdi K. 2016. Practical Recommendations for Diagnosis and Management of Respiratory Muscle Weakness in Late-Onset Pompe disease. *Int. J. Mol. Sci.* 17: 1–17. doi: 10.3390/ijms17101735
- Chan J., Kazi Z.B., Desai A.K. 2017. The Emerging Phenotype of Late-Onset Pompe Disease: a Systematic Literature Review. *Mol. Genet. Metab*; 120(3): 163–72. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.12.004.
- Park H., Kim J., Lee Y.K. 2018. Four Unreported Types of Glycans Containing Mannose-6-Phosphate are Heterogeneously Attached at Three Sites (Including Newly Found Asn 233) to Recombinant Human Acid Alpha-Glucosidase that is the Only Approved Treatment for Pompe Disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 495: 2418–24. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.101
- Poelman E., Hoogeveen-Westerveld M., Kroos-de Haan M.A. 2018. High Sustained Antibody Titers in Patients with Classic Infantile Pompe Disease Following Immunomodulation at Start of Enzyme Replacement Therapy. *J. Pediatr.* 195: 236–43. e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.11.046
- Toscano A., Rodolico C., Musumeci O. 2019. Multisystem Late Onset Pompe Disease (LOPD): an Update on Clinical Aspects. 7: 284. doi: 10.21037/atm.2019.07.24
- Tarallo A., Carissimo A., Gatto F., Nusco E., Toscano A., Musumeci O., Coletta M., Karali M., Acampora E., Damiano C., Minopoli N., Fecarotta S., Della Casa R. 2019. MicroRNAs as Biomarkers in Pompe Disease. *Genet Med.* 21: 591–600. doi: 10.1038/s41436-018-0103-8

References

- Kurbatov S.A., Nikitin S.S., Zaharova E.Yu. 2015. Bolezn' Pompe s pozdnim nachalom c fenotipom poyasno-konechnostnoj miodistrofii [Late-Onset Pompe Disease with Girdle-Bone Myodystrophy Phenotype]. *Nervno-myshechnye bolezni* 5(3): 62–8. doi: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-6268.
- Sun A. 2018. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med.* 6:476. doi: 10.21037/atm.2018.11.39
- Sun A. 2018. Lysosomal Storage Disease Overview. *Ann Transl Med.* 6: 476. doi: 10.21037/atm.2018.11.39
- de Araujo M.E., Liebscher G., Hess M.W., Huber L.A. 2020. Lysosomal Size Matters. *Traffic.*; 21: 60–75. doi: 10.1111/tra.12714
- Heffner G., James L., Chaivorapol C. 2018. A Novel Hybrid Promote Directing AAV-Mediated Expression of Acid Alpha-Glucosidase to Liver, Muscle and CNS Yields Optimized Outcomes in a Mouse Model of Pompe Disease. *Neuromuscular Disord.* 28: S135-6.



- Martina J.A., Raben N., Puertollano R. 2020. Lysosomal Storage Diseases. *Cell*. 180:602–02.e1. doi: 10.1016/j.cell.2020.01.017
- Pena L.D., Barohn R., Byrne B. 2019. 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; 29: 167–86. doi: 10.1016/j.nmd.2018.12.004
- Clemens P., Mozaffar T., Schoser B. 2019. Safety and Efficacy of Advanced and Targeted Acid α -glucosidase (AT-GAA)(ATB200/AT2221) in ERT-switch Nonambulatory Patients with Pompe Disease: Preliminary Results from the ATB200-02 Trial. *Mol. Genet. Metab*. 126: S40-1. doi:10.1016/j.ymgme.2018.12.084
- Kishnani P., Schoser B., Bratkovic D. 2019. First-in-human Study of Advanced and Targeted Acid α -glucosidase (AT-GAA) (ATB200/AT2221) in Patients with Pompe Disease: Preliminary Functional Assessment Results from the ATB200-02 Trial. *Mol. Genet. Metab*. 126: S86. doi:10.1016/j.ymgme.2018.12.212
- Hardcastle N., Boulis N.M., Federici T. 2018. AAV Gene Delivery to the Spinal Cord: Serotypes, Methods, Candidate Diseases, and Clinical Trials. *Expert Opin. Biol. Ther*. 18: 293–307. doi: 10.1080/14712598.2018.1416089
- Keeler A.M., Zieger M., Todeasa S.H. 2019. Systemic Delivery of AAVB1-GAA Clears Glycogen and Prolongs Survival in a Mouse Model of Pompe Disease. *Hum Gene Ther* 30: 57–68. doi: 10.1089/hum.2018.016
- Kohler L., Puertollano R., Raben N. 2018. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurotherapeutics* 15: 928–42 doi: 10.1007/s13311-018-0655-y
- Mayeuf-Louchart A., Lancel S., Sebti Y., Pourcet B., Loyens A., Delhay S., Duhem C., Beauchamp J., Ferri L., Thorel Q., Boulinguez A., Zecchin M., Dubois-Chevalier J. 2019. Glycogen Dynamics Drives Lipid Droplet Biogenesis During Brown Adipocyte Differentiation. *Cell Rep.*; 29: 1410–18. e6. doi: 10.1016/j.celrep.2019.09.073
- Gupta N., Kazi Z.B., Nampoothiri S., Jagdeesh S., Kabra M., Puri R.D., Muranjan M., Kalaivani M., Rehder C., Bali D., Verma I.C., Kishnani P.S. 2020. Clinical and Molecular Disease Spectrum and Outcomes in Patients with Infantile-Onset Pompe Disease. *J Pediatr*. 216: 44–50. e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.08.058
- Ellingwood S.S., Cheng A. 2018. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *J. Endocrinol. Sep*; 238(3): R131-R141, doi: 10.1530/JOE-18-0120
- Reuser A.J., van der Ploeg A.T., Chien Y.H., Llerena J. Jr., Abbott M.A., Clemens P.R., Kimonis V.E., Leslie N., Maruti S.S., Sanson B.J., Araujo R., Periquet M., Toscano A. 2019. GAA Variants and Phenotypes Among 1,079 Patients with Pompe Disease: Data from the Pompe Registry. 40: 2146–64. doi: 10.1002/humu.23878
- Skurat A.V., Segvich D.M., De Paoli-Roach A.A., Roach P.J. 2017. Novel Method for Detection of Glycogen in Cells. *Glycobiology*; 27(5): 416–424. doi: 10.1093/glycob/cwx005
- Rodrigues G.A., Shalaev E., Karami T.K. 2018. Pharmaceutical Development of AAV-Based Gene Therapy Products for the Eye. *Pharm. Res*. 36: 29. doi: 10.1007/s11095-018-2554-7
- Boentert M., Prigent H., Várdi K. 2016. Practical Recommendations for Diagnosis and Management of Respiratory Muscle Weakness in Late-Onset Pompe disease. *Int. J. Mol. Sci*. 17: 1–17. doi: 10.3390/ijms17101735
- Chan J., Kazi Z.B., Desai A.K. 2017. The Emerging Phenotype of Late-Onset Pompe Disease: a Systematic Literature Review. *Mol. Genet. Metab*; 120(3): 163–72. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.12.004.
- Park H., Kim J., Lee Y.K. 2018. Four Unreported Types of Glycans Containing Mannose-6-Phosphate are Heterogeneously Attached at Three Sites (Including Newly Found Asn 233) to Recombinant Human Acid Alpha-Glucosidase that is the Only Approved Treatment for Pompe Disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 495: 2418–24. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.101
- Poelman E., Hoogeveen-Westerveld M., Kroos-de Haan M.A. 2018. High Sustained Antibody Titers in Patients with Classic Infantile Pompe Disease Following Immunomodulation at Start of Enzyme Replacement Therapy. *J. Pediatr*. 195: 236–43. e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.11.046



Toscano A., Rodolico C., Musumeci O. 2019. Multisystem Late Onset Pompe Disease (LOPD): an Update on Clinical Aspects. 7: 284. doi: 10.21037/atm.2019.07.24

Tarallo A., Carissimo A., Gatto F., Nusco E., Toscano A., Musumeci O., Coletta M., Karali M., Acampora E., Damiano C., Minopoli N., Fecarotta S., Della Casa R. 2019. MicroRNAs as Biomarkers in Pompe Disease. Genet Med. 21: 591–600. doi: 10.1038/s41436-018-0103-8

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 28.09.2023

Received September 28, 2023

Поступила после рецензирования 08.12.2023

Revised December 08, 2023

Принята к публикации 05.02.2024

Accepted February 05, 2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Вишневецкий Валерий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, медицинский институт, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

 [ORCID: 0000-0002-3004-9687](https://orcid.org/0000-0002-3004-9687)

Valerii I. Vishnevskij, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Head of the Department of Internal Diseases of Medical Institute of I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia

Терновых Татьяна Владиславовна, студентка 6 курса, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

 [ORCID: 0009-0002-7740-1999](https://orcid.org/0009-0002-7740-1999)

Tatiana V. Ternovykh, 6th Year Student Of Medical Institute of I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia

Мельникова Евгения Александровна, студентка 6 курса, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

 [ORCID: 0009-0006-3764-0628](https://orcid.org/0009-0006-3764-0628)

Evgenia A. Melnikova, 6th Year Student Of Medical Institute of I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia

Юлия Николаевна Панина, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, медицинский институт, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

 [ORCID: 0000-0003-0250-0052](https://orcid.org/0000-0003-0250-0052)

Julia N. Panina, Candidate of Sciences in Medicine, of the Medical Institute of I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia