doi: 10.17116/jnevro201511511219-24

Настораживающие признаки и симптомы в ранней диагностике болезни Помпе с поздним началом: клиника превыше всего

С.С. НИКИТИН*, С.А. КУРБАТОВ, В.А. БРЕДЕЛЕВ, М.О. КОВАЛЬЧУК

Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Москва

Alarming signs and symptoms in the early diagnostics of late onset Pompe disease: super omnia clinica

S.S. NIKITIN, S.A. KURBATOV, V.A. BREDELEV, M.O. KOVALCHUK

Regional non-governmental organization «Society of neuro-muscular diseases specialists», Moscow

Болезнь Помпе (БП) — редкий аутосомно-рецессивный лизосомальный гликогеноз мышц, обусловленный дефицитом кислой α-глюкозидазы. Выделены две основные формы болезни: агрессивная младенческая БП с дебютом на 1-м году жизни при значительном снижении активности энзима, с полиорганной патологией и БП с поздним началом (БППН) с ранними признаками и прогрессирующим развитием симптомов с преимущественной слабостью проксимальных, аксиальных и дыхательных мышц, с дебютом в любом возрасте после 1-го года жизни до 75 лет и старше. Недостаточная настороженность врачей относительно возможности развития заболевания у взрослых приводит к продолжительной задержке правильной постановки диагноза. Рассмотрены типичные симптомы и первые ранние неспецифические признаки у 4 пациентов с подтвержденной БППН. Клинические особенности БППН обсуждаются в соответствии с возрастом появления первых признаков болезни, развития и расположения зон мышечной слабости в момент постановки окончательного диагноза. Обсуждаются перечень заболеваний для дифференциальной диагностики и спектр состояний, расширяющих необходимость исключения БП. Флуориметрическое определение активности кислой α-глюкозидазы в сухих пятнах крови является методом первого выбора в случаях подозрения на наличие БППН.

Ключевые слова: *болезнь Помпе, α-глюкозидаза, болезнь накопления гликогена II типа, электромиография, диагностика по сухим пятнам крови.*

Pompe disease (PD) is a rare autosomal recessive muscle lysosomal glycogenosis caused by a deficiency of acid-α-glucosidase. There are two main forms of the disease: aggressive infantile PD started within the first year of life with a severe enzyme deficiency and multiorgan involvement, and late onset PD (LOPD) with progressive signs and symptoms including predominant proximal, axial muscle weakness and respiratory insufficiency started at any time from 1 till 75 years and older. Usually due to physician's unawareness, most adults with PD are diagnosed with great delay. The typical features and early nonspecific signs in four patients, aged between 35 and 72 years, with confirmed LOPD are delineated and discussed in correspondence with the age of first signs, age development of muscle weakness, distribution and age of final diagnosis. The disorders for differential diagnosis and spectrum of conditions that expanded the possibility of PB are listed. The fluorometrically analyzed level of acid α-glucosidase from dried blood spots is considered to be the first choice diagnostic method for clinically suspected cases of LOPD.

Keywords: *Pompe disease, alpha-glucosidase, glycogen storage disease type II, electromyography, dried blood spot diagnosis.*

Гликогеноз II типа (OMIM: 232300) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, также широко известное по имени голландского патологоанатома Яна Касьянуса Помпе как болезнь Помпе (БП), представившего в 1932 г. описание первого случая. В основе болезни лежит генетический метаболический дефект ферментативной недостаточности кислой α-глюкозидазы (GAA), обусловленной мутацией в гене *GAA*, локус 17q25.2-25. Фермент α-глюкозидаза необходим для гидролиза гликогена в лизосомах клеток, и недостаточная его активность или отсутствие приводят к внутриклеточному накоплению гликогена и, в конечном итоге, поражению разных тканей организма. Частота БП колеблется в широких пределах — от 1:40 000 до 1:300 000, что во многом зависит от страны и этнической принадлежности. Например, скрининг новорожденных по сухим пятнам крови в Тайване выявил частоту гликогеноза II типа 1:33 134 [1], в Австрии заболеваемость оказалась выше — 1:8684 [2], в то время как в Финляндии на 5 млн человек выявлены лишь 2 случая инфантильной формы БП и 1 пациент с БП с поздним началом (БППН) [3], а в Швеции заболеваемость составила 0,24 на 100 000 населения [4].

Попытка классификации гликогеноза II типа в зависимости от возраста дебюта основных симптомов не получила признания [5—7], и сегодня выделяют две основные формы болезни — младенческую классическую форму, к которой относят случаи, проявившиеся на первом году жизни, и БППН, к которой относят все случаи заболевания пациентов, у которых признаки болезни появились в любом возрасте после первого года жизни [8—11]. Неза-

© Коллектив авторов, 2015

*e-mail: nikitin-s@bk.ru

висимо от формы заболевание имеет единый патогенез. Младенческая форма характеризуется полиорганной патологией и, в первую очередь, кардиомегалией, гипотонией и генерализованной мышечной слабостью, гепатомегалией, агрессивным течением и обычно заканчивается гибелью ребенка на первом году жизни от дыхательной недостаточности. Активность фермента α-глюкозидазы при младенческой форме обычно не превышает 1% от нормы [5—8]. БППН проявляется преимущественным поражением скелетных мышц плечевого и тазового пояса при отсутствии или минимальном вовлечении в процесс других органов и тканей [9—11]. По мере прогрессирования болезни, как уже говорилось выше, проявляющейся в любом возрасте после первого года жизни, развивается дыхательная недостаточность за счет слабости дыхательной мускулатуры. Тяжесть и распространенность мышечных проявлений при БППН часто коррелирует со степенью снижения активности α-глюкозидазы и колеблется в пределах 1—40% от нормы [6]. Значительная вариативность уровня снижения активности α-глюкозидазы и, соответственно, разрушающей роли скапливающегося внутри ткани гликогена, влияет на клинические проявления заболевания в соответствии с возрастом начала болезни, вовлечением мышц разных групп и тяжестью их поражения, а также характером течения болезни. Различия выраженности признаков и симптомов гликогеноза II типа у людей разного возраста при позднем его начале существенно затрудняют своевременное установление диагноза и проведение патогенетической ферментзаместительной терапии.

За период 2010—2014 гг. нами были выявлены 4 пациента с БППН, 3 мужчины и 1 женщина в возрасте 35—71 года. Пациенты длительное время наблюдались с разными диагнозами: остеохондроз позвоночника, дисциркуляторная энцефалопатия, полинейропатия, мышечно-тонический синдром, боковой амиотрофический склероз, кардиомиопатия, и только когда изменения скелетных мышц стали очевидными, был поставлен вопрос об ином этиологическом факторе болезни с поражением мышц, в частности одному из этих пациентов был поставлен диагноз миопатии Беккера. На момент осмотра все пациенты предъявляли разнообразные общие жалобы, связанные со слабостью скелетных мышц **(табл. 1)**.

Детальная оценка двигательных возможностей выявила преимущественную представленность слабости в аксиальных мышцах, мышцах плечевого и поясничного пояса, а также передней стенки живота и дыхательных мышцах. В меньшей степени жалобы и объективная слабость касались мышц шейного отдела и не затрагивали мышц дистальных отделов рук и ног. Дыхательная недостаточность отмечалась во всех случаях и проявлялась в невозможности сна на спине, а также одышкой при незначительной физической нагрузке, что существенно ограничивало двигательную активность пациентов. Во всех случаях, за исключением больного *Ав.*, 71 года, пациенты констатировали, что у них изменилась осанка в поясничном отделе и появилась неустойчивость при ходьбе. Пациент *Ав.*, не отрицая усиления поясничного лордоза, связывал его наличие с возрастом и не придавал этому значения. Объективно слабость мимических мышц при осмотре имелась во всех случаях; все больные отмечали, что слабость проксимальных отделов и ограничение двигательных возможностей развивались исподволь, нарастали постепенно, опережая дыхательные нарушения.

Таким образом, ядром клинических проявлений у всех пациентов был миопатический синдром с преимущественным поражением аксиальной мускулатуры, мышц плечевого и поясничного пояса, а также слабость дыхательной мускулатуры. Исследование уровня креатинкиназы крови (КК) выявило умеренное повышение в пределах 234—406 ЕД/л (норма <180 ЕД/л). Ретроспективный анализ медицинских документов показал, что анализ КК проводился неоднократно, с подтверждением персистирующего повышения показателя у 3 пациентов.

Электромиография игольчатыми концентрическими электродами проведена 3 пациентам (1 больной отказался от обследования), и в клинически пораженных мышцах были выявлены сходные изменения: выраженные потенциалы вкалывания, изменение параметров длительности и амплитуды потенциала двигательной единицы, соответствующее первично-мышечному уровню поражения с наличием спонтанной активности (потенциалы фибрилляций и положительные острые волны), по выраженности было существенно меньше ожидаемого при клинической слабости исследованных мышц. В 2 случаях в четырехглавой мышце бедра и в 1 случае в передней большеберцовой мышце были обнаружены миотонические разряды; прицельное исследование паравертебральных мышц во всех случаях выявило миотонические разряды. Необходимость исследования паравертебральных мышц была связана с сообщениями в литературе о частом обнаружении миотонических разрядов при гликогенозе II типа, даже в тех случаях, когда в мышцах конечностей они не обнаруживаются [12]. Следует отметить, что миотонические разряды были зарегистрированы без клинических признаков миотонии. Исследование периферических нервов рук и ног не выявило нарушений проводимости по моторным и сенсорным волокнам, за исключением пациента *А.*, 65 лет, у которого не был зарегистрирован потенциал действия икроножного нерва с обеих сторон.

В перечень заболеваний, которые обсуждались в качестве возможного диагноза, вошли разные нозологические формы, которые имели общие черты с обсуждаемыми случаями **(табл. 2)**. Однако все пациенты были отнесены к больным с «неклассифицируемыми миопатиями».

Основанием для исключения метаболической миопатии явились настороженность относительно БППН у взрослых лиц с перечисленными жалобами, очевидность проксимального распределения проявлений миопатического синдрома, необычная слабость длинных мышц спины и передней стенки живота, сочетающихся с выраженными дыхательными нарушениями, персистирующим умеренным повышением КК, а также первично-мышечный уровень поражения по данным электромиографии. Биопсийное исследование скелетных мышц было решено провести в случае исключения гликогеноза II типа неинвазивным способом. В результате биохимического масс-спектрометрического исследования активности α-глюкозидазы по сухому пятну крови и анализа активности α-глюкозидазы в лейкоцитах было выявлено снижение активности ферментов, что подтвердило возможность наличия у пациентов БП. Исследование уровня активности α-глюкозидазы по сухому пятну крови выявило снижение в пределах 0,34—0,7 мкМ/л/ч (норма — 1,0—25,0 мкМ/л/ч), снижение активности α-глюкозидазы в лейкоцитах в пределах 2,4—8,1 нМ/мг/ч (норма — 13,0—53,6 нМ/мг/ч).

Таблица 1. **Жалобы и оценка двигательного статуса у пациентов с неклассифицированной миопатией, у которых была диагностирована БППН**

Клинический признак или жалоба	*А.*, мужчина, 65 лет	*Т.*, мужчина, 51 год	*Ав.*, мужчина, 71 год	*Тр.*, женщина, 35 лет
Жалобы на				
слабость мышц	Да	Да	Да	Да
боли в мышцах	Да	Нет	Нет	Да
судороги в мышцах	Редко	Нет	Нет	Редко
непереносимость нагрузки	Да	Да	Периодически	Да
Вставание с глубокого кресла	0	II	II	I—II
Вставание с корточек	0	I—II	II	0
Подъем ног в положении лежа	I	II	III	II
Лежа на спине встает				
без помощи рук	0	0	0	0
повернувшись на бок	I	II	II	II
Подъем/спуск по лестнице	II	I—II	III	II
Сон на спине	0	0	В последнее время невозможен	В последнее время невозможен
Одышка:				
при разговоре	Да	Да	Нет	Нет
при ходьбе	Да	Да	Да	Да
Сила мышц (шкала MRC, баллы)				
сгибатели шеи	3	4	4—5	3
разгибатели шеи	4	4	5	4
передняя стенка живота	2	2	3	3
дельтовидные мышцы	3	3, АС	4	3
бицепсы	4	4, АС	5	4
трицепсы	5	5	5	5
разгибатели кисти	5	5	5	5
сгибатели кисти	5	5	5	5
фиксирующие лопатку	4	3, АС	5	4
выпрямители бедра	5	3	5	4, АС
сгибатели бедра	4	3	4	4, АС
сгибатели стопы	5	4	5	5
разгибатели стопы	5	4	5	5
Птоз	Да, АС	Да, АС	Незначительный	Нет
Слабость мимических мышц	Да	Да	Да	Нет
Слабость мышц языка	Да	Да	Да	Нет
Слабость жевательных мышц	Да	Да	Скорее нет	Да
Поясничный гиперлордоз	Да	Да	Да	Да
Ходьба с опорой	Да	Да	Нет	Нет
Неустойчивая походка	Да	Да	Скорее нет	Скорее нет
Снижение слуха	Да	Нет	Нет	Нет
Дизурические расстройства	Да	Нет	Нет	Нет

Примечание. 0 — невозможно; I — с большим трудом, с посторонней помощью; II — самостоятельно со вспомогательными движениями; III — без проблем; АС — асимметричный.

Методом прямого автоматического секвенирования был проведен анализ гена *GAA*, ответственного за развитие БП. Выявлены мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии, описанные в базе данных по мутациям HGMD как патогенные. На основании биохимических и молекулярно-генетических данных диагноз БП был подтвержден.

Как уже говорилось выше, пациенты были осмотрены в стадии развернутой клинической картины, не вызывающей сомнений в наличии патологии мышц. При сборе анамнеза особое внимание было уделено особенностям раннего развития и переносимости физических нагрузок. Оказалось, что все пациенты в юности не предъявляли никаких существенных жалоб, позволяющих заподозрить наличие какого-либо первично-мышечного заболевания. Более того, пациентка *Тр.* показывала спортивные результаты выше среднего, а трое мужчин не отставали от сверстников в активных играх, но при этом все предпочитали бегать на короткие дистанции, так же как и пациентка *Тр.* Очевидной особенностью оказалось предпочтение пациента *Ав.* при игре в футбол стоять на воротах, а не бегать по полю, а также недостаточная сила мышц плечевого пояса при поднятии штанги. Независимо от этого все мужчины успешно прошли службу в армии, а пациент *Т.* даже стал профессиональным военным. Два пациента после 33—35 лет и один после 50 лет стали меньше уделять

Таблица 2. **Основные заболевания, рассматриваемые в качестве возможных диагнозов при дифференциальной диагностике БППН**

Тип нарушения в зависимости от уровня поражения	Диагноз	Общие симптомы
	Мышечные волокна	
Мышечная дистрофия	Поясно-конечностная мышечная дистрофия; дистрофинопатии (Дюшенна, Беккера); миофибриллярная миопатия; миотоническая дистрофия 2-го типа; плечелопаточная мышечная дистрофия; лице-лопаточно-конечностная мышечная дистрофия; болезнь Данона; Х-сцепленная миопатия	Прогрессирующая слабость мышц плечевого и поясничного пояса, ног; крыловидные лопатки; крампи; повышение уровня КК
Воспалительная миопатия	Полимиозит; миозит с включениями	Постепенное развитие слабости мышц; повышение уровня КК
Врожденная миопатия	Немалиновая миопатия; болезнь центрального стержня; болезнь множественных центральных стержней; центронуклеарная миопатия; миопатия с гиалиновыми тельцами; прочие миопатии	Слабость мышц, гипотония при нормальном или повышенном уровне КК; нарушение осанки за счет скелетных изменений
Метаболическая миопатия	Гликогенозы типа IIIa, IV, V, VI; болезнь МакАрдля (поздняя форма); жировая миопатия; митохондриальные миопатии;	Гипотония, гепатомегалия у детей, утомляемость и слабость мышц; снижение устойчивости к нагрузкам, повышение уровня КК
	Бессимптомная гиперкреатинкиназемия	Повышение уровня КК, неустановленный диагноз
	Мотонейроны спинного мозга	
Болезнь мотонейрона	Спинальные мышечные атрофии, тип I и III; бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди; боковой амиотрофический склероз	Слабость мышц, нарушение дыхания, возможно повышение КК
	Нервно-мышечная передача	
	Миастения гравис; врожденные миастенические синдромы; синдром Ламберта—Итона	Слабость мышц, нарушение дыхания, патологическая утомляемость

внимания спортивным занятиям, считая естественными для возраста и образа жизни изменения переносимости нагрузок при отсутствии очевидной слабости скелетных мышц. Важным признаком, свидетельствующим о слабости круговой мышцы рта и языка, оказалось неумение свистеть, а также появление в более позднем возрасте сонливости и утренней головной боли в результате неосознаваемой больными слабости дыхательной мускулатуры во время сна.

Анализ клинических данных описанных пациентов с БППН показал, что при отсутствии настороженности относительно возможности гликогеноза II типа у пациентов в среднем и позднем возрасте задержка в установлении правильного диагноза составляет от 4 до 16 лет. Ни в одном случае гликогеноз II типа не был выявлен на стадии минимальных признаков неблагополучия. Если не учитывать данные пациента *Ав.*, у которого общие мышечные проявления в юности и среднем возрасте были минимальны по сравнению с остальными пациентами, то нижний предел времени задержки установления диагноза БП оказывается 9 лет **(табл. 3)**. Возраст появления очевидных признаков болезни колеблется в широких пределах — от 20 до 68 лет, а возраст установления диагноза — от 35 до 72 лет, что подтверждает значительную продолжительность жизни при БП и возможность развертывания клинической картины в позднем возрасте [8—11, 14]. Обращает на себя внимание, что во всех случаях пациенты имели разные ранние признаки неблагополучия, которые не были расценены ими, а также родственниками и врачами как отклонение от нормы, хотя некоторые из них позволяли заподозрить гликогеноз II типа.

По данным литературы, трудности в постановке диагноза БППН отмечены во всех странах [5, 16, 17]. Средняя задержка установления правильного диагноза составляет 7—10 лет [9, 10, 16, 17], а в отдельных случаях — 15 и более лет. В первую очередь это связано с обычно крайне медленным развитием симптомов поражения скелетных мышц при поздней форме гликогеноза II типа, момент появления которых иногда трудно установить, так как пациенты среднего и пожилого возраста связывают снижение двигательных возможностей с возрастом как таковым, а также с изменением общей активности или образом жизни. Время между появлением первых симптомов и развернутой клинической картиной может исчисляться десятилетиями. Полиморфизм клинических проявлений и тяжесть поражения скелетных мышц при БППН также существенно затрудняют оценку статуса пациента. Для взрослых пациентов типично развитие слабости мышц проксимальных отделов плечевого и тазового пояса, а также параспинальных мышц. По данным МРТ-исследований аксиальных мышц, многораздельная мышца при БППН поражается на самых ранних этапах [18, 19], поражение параспинальных мышц приводит к слабости поясничного и грудного отделов и постепенному измене-

Таблица 3. **Анамнестические особенности и возраст пациентов с БППН**

Пациент, пол, возраст	Возраст, годы			Время, годы	
	появления развернутой клинической картины	появления первых признаков болезни	постановки диагноза	от первых признаков до появления выраженных симптомов	задержки постановки диагноза
А., мужчина, 65 лет	54	14	63	15—20	9
Т., мужчина, 51 год	34	20—25	50	16—20	16
Ав., мужчина, 71 год	68	30	72	4	4
Тр., женщина, 36 лет	20	5	35	20	15
M±*m*, годы	44±21,2	—	55±16,1	—	11±5,6

нию осанки с появлением кифоза или выраженного лордоза.

К нетипичным проявлениям БП, расширяющим показания для анализа активности α-глюкозидазы, относятся мышечный болевой синдром проксимальной локализации, выявленный у 45% пациентов [20], случайно выявленные цереброваскулярные артериопатии [21], асимметричный/симметричный птоз [22, 23], желудочно-кишечные расстройства (постпрандиальные боли в животе, хронические диарея и рвота) [24], снижение слуха (особенно в дебюте) и лейкоэнцефалопатия [21], боли по типу фибромиалгии, синдром раздраженной кишки, а также необъяснимые утомляемость и слабость мышц после родов [25]. Связь перечисленных проявлений с наличием гликогеноза II типа доказывается достоверным уменьшением их выраженности, вплоть до полного исчезновения на фоне последующей патогенетической ферментзаместительной терапии препаратом майозайм (алглюкозидаза альфа). На доклинической стадии, когда нет слабости аксиальной мускулатуры, мышц конечностей, скелетных мышц и дыхательных нарушений, БППН может проявляться изолированным повышением КК [26—28]. Однако процент пациентов с БП среди людей с бессимптомной гиперкреатинкиназемией, по данным литературы, не превышает 4% [27, 28]. Все вышеперечисленное расширяет спектр пациентов, которым необходимо исключить БППН путем определения активности α-глюкозидазы с помощью метода сухого пятна крови [8, 29—31]. Данный способ флуориметрического определения активности фермента по сухому пятну сегодня признан в качестве основного метода для выявления пациентов с подозрением на БП в когортах пациентов с неклассифицируемыми миопатиями с преимущественным поражением мышц проксимальных отделов, нормальным или повышенным уровнем КК, бессимптомным стойким повышением КК [28, 32, 33].

Подводя итоги рассмотрения приведенных наблюдений с доказанным диагнозом БППН, необходимо помнить о настораживающих симптомах, которые у лиц среднего и старшего возраста сводятся к рассмотрению следующих признаков: слабость мышц передней стенки живота; слабость диафрагмы, одышка; слабость паравертебральных мышц; изменение осанки — гиперлордоз, кифоз, сколиоз; слабость ягодичных мышц; трудность удержания равновесия; относительная сохранность четырехглавых мышц при наличии слабости в других проксимальных мышцах; слабость мышц языка; слабость мимических мышц, особенно асимметричная; необъяснимый птоз; невысокие цифры КК при наличии миопатического синдрома; утренняя головная боль; дневная сонливость; тахикардия; необычная (необъяснимая) утомляемость; случайно выявленные (бессимптомные) мальформации сосудов головного мозга; снижение слуха при наличии мышечной слабости и утомляемости; непереносимость физических нагрузок.

Современные возможности определения активности α-глюкозидазы в сухом пятне крови флуориметрическим методом позволяют выявлять пациентов с подозрением на гликогеноз II типа на ранних стадиях развития наследственного заболевания, поддающегося эффективной патогенетической ферментзаместительной терапии [26]. Метод сухого пятна сегодня является диагностическим способом первой линии, не причиняющим дискомфорта и финансово не обременяющим пациента. Материалы и инструкция по проведению исследования предоставляются Региональной общественной организацией «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (www.neuromuscular.ru) бесплатно по запросу врача.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chien YH, Chiang SC, Zhang XK, Keutzer J, Lee NC, Huang AC et al. Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible: results from Taiwan Screening Program. *Pediatrics.* 2008;122:39-45.
   doi: 10.1542/peds.2007-2222.
2. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesus VR, Greber-Platzer S, Pollak A et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet.* 2012;379(9813):335-341.
   doi:10.1016/S0140-6736(11)61266-X.
3. Palmio J, Auranen M, Kiuru-Enari S, Lofberg M, Bodamer O, Udd B et al. Screening for late-onset Pompe disease in Finland. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(11):982-985.
   doi:10.1016/j.nmd.2014.06.438.
4. Lindberg C, Anderson B, Engvall M, Hult M, Oldfors A. Search for Pompe disease among patients with undermined myopathies. *Acta Neurol Scand.* 2015. Jul 20.
   doi: 10.1111/ane.12460.
5. van der Ploeg AT, Reuser A. Pompe's disease. *Lancet.* 2008;372:1342-1352.
   doi:10.1016/S0140-6736(08)61555-X.
6. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006;8:267-288.
   doi: 10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3.

7. Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati M, Gasperini S, Morandi L et al. Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology.* 2008;71(2):4-11.
   doi: 10.1212/WNL.0b013e31818da91e.
8. Деснюэлле К. Поздняя форма болезни Помпе: диагностические и терапевтические подходы. *Нервно-мышечные болезни*. 2012;3:3-15.
9. Никитин С.С., Ковальчук М.О., Захарова Е.Ю., Цивилева В.В. Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России. *Нервно-мышечные болезни*. 2014;1:62-69.
10. Курбатов С.А., Никитин С.С., Захарова Е.Ю. Болезнь Помпе с поздним началом с фенотипом прогрессирующей миодистрофии. *Нервно-мышечные болезни*. 2015;3:62-68.
11. van der Beek N, de Vries M, Hagemans M, Hop W, Kroos M, Wokke J 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;7:88-103.
    doi: 10.1186/1750-1172-7-88.
12. Kassardjian CD, Engel AG, Sorenson EJ. Electromyographic findings in 37 patients with adult-onset acid maltase deficiency. *Muscle Nerve.* 2015;51(5):759-761.
    doi:10.1002/mus.24620.
13. Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A et al. Timing of diagnosis of patients with Pompe disease: data from the Pompe registry. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(10):2431-2443.
    doi: 10.1002/ajmg.a.36110.
14. Montagnese F, Barca E, Musumeci O, Mondello S, Migliorato A, Ciranni A 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(4):968-978.
    doi: 10.1007/s00415-015-7664-0.
15. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord.* 2007;17(9-10):698-706.
    doi: 10.1016/j.nmd.2007.06.002.
16. Preisler N, Lukacs Z, Vinge L, Madsen KL, Husu E, Hansen RS et al. Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol Gen Metab.* 2013;109:171-173.
    doi: 10.1016/j.ymgme.2013.08.005.
17. Pérez-López J, Selva-O'Callaghan A, Grau-Junyent JM, Gallego-Galindo L, Coll MJ, García-Morillo S et al. Delayed diagnosis of late-onset Pompe disease in patients with myopathies of unknown origin and/or hyperCKemia. *Mol Genet Metab.* 2015;114(4):580-583.
    doi: 10.1016/j.ymgme.2015.02.004.
18. Pichiecchio A, Uggetti C, Ravaglia S, Egitto MG, Rossi M, Sandrini G et al. Muscle MRI in adult-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscul Disord.* 2004;14:51-55.
    doi:10.1016/j.nmd.2003.08.003.
19. Alejaldre A, Díaz-Manera J, Ravaglia S, Tibaldi ES, D'Amore F, Morís G et al. Trunk muscle involvement in late-onset Pompe disease: study of thirty patients. *Neuromuscul Disord.* 2012;22(suppl 2):148-154.
    doi: 10.1016/j.nmd.2012.05.011.
20. Güngör D, Schober AK, Kruijshaar ME, Plug I, Karabul N, Deschauer M et al. Pain in adult patients with Pompe disease: a cross-sectional survey. *Mol Genet Metab.* 2013;109(4):371-376.
    doi: 10.1016/j.ymgme.2013.05.021.
21. El-Gharbawy AH, Bhat G, Murillo JE, Thurberg BL, Kampmann C, Mengel KE et al. Expanding the clinical spectrum of late-onset Pompe disease: dilated arteriopathy involving the thoracic aorta, a novel vascular phenotype uncovered. *Mol Genet Metab.* 2011;103(4):362-366.
    doi: 10.1016/j.ymgme.2011.04.009.
22. Бригнол Т., Уртизбериа А. Болезнь Помпе и офтальмопатия: обзор литературы. *Нервно-мышечные болезни*. 2015;1:19-24.
23. Groen WB, Leen WG, Vos AMC, Cruysberg JRM, van Doorn PA, van Engelen BGM. Ptosis as a feature of late-onset glycogenosis type II. *Neurology.* 2006;67(12):2261-2262.
    doi: 10.1212/01.wnl.0000249183.39952.3e.
24. Bernstein DL, Bialer MG, Mehta L, Desnick RJ. Pompe disease: dramatic improvement in gastrointestinal function following enzyme replacement therapy. A report of three later-onset patients. *Mol Genet Metab.* 2010;101(2-3):130-133.
    doi: 10.1016/j.ymgme.2010.06.003.
25. Gesquière-Dando A, Attarian S, De Paula AM, Pouget J, Salort-Campana E. Fibromyalgia-like symptoms associated with irritable bowel syndrome: A challenging diagnosis of late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve.* 2015;52(2):300-304.
    doi: 10.1002/mus.24618.
26. *Краткий справочник невролога* (Приложение к «Клиническим рекомендациям по неврологии Европейской федерации неврологических сообществ»). М.: ИД «АБВ-пресс»; 2015;293-314.
27. Fernandez C, de Paula AM, Figarella-Branger D, Krahn M, Giorgi R, Chabrol B et al. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with Chronic hyperCKemia. *Neurology.* 2006;66:1585-1587.
    doi: 10.1212/01.wnl.0000216144.69630.6e.
28. Gutiérrez-Rivas E, Bautista J, Vílchez JJ, Muelas N, Díaz-Manera J, Illa I et al. Targeted screening for the detection of Pompe disease in patients with unclassified limb-girdle muscular dystrophy or asymptomatic hyperCKemia using dried blood: A Spanish cohort. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(7):548-553.
    doi: 10.1016/j.nmd.2015.04.008.
29. Winchester B, Bali D, Bodamer OA, Caillaud C, Christensen E, Cooper A et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab.* 2008;93(3):275-281.
    doi: 10.1016/j.ymgme.2007.09.006.
30. Goldstein JL, Young SP, Changela M, Dickerson GH, Zhang H, Dai J et al. Screening for Pompe disease using a rapid dried blood spot method: experience of a clinical diagnostic laboratory. *Muscle Nerve.* 2009;40(1):32-36.
    doi: 10.1002/mus.21376.
31. Paciotti S, Persichetti E, Pagliardini S, Deganuto M, Rosano C, Balducci C et al. First pilot newborn screening for four lysosomal storage diseases in an Italian region: identification and analysis of a putative causative mutation in the GBA gene. *Clin Chim Acta.* 2012;20;413(23-24):1827-1831.
    doi: 10.1016/j.cca.2012.07.011.
32. Preisler N, Lukacs Z, Vinge L, Madsen KL, Husu E, Hansen RS et al. Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol Genet Metab.* 2013;110(3):287-289.
    doi: 10.1016/j.ymgme.2013.08.005.
33. Pfeffer G, Povitz M, Gibson GJ, Chinnery PF. Diagnosis of muscle diseases presenting with early respiratory failure. *J Neurol.* 2015;262(5):1101-1114.
    doi: 10.1007/s00415-014-7526-1.