

А.Н. Сурков<sup>1, 2</sup>, А.А. Баранов<sup>1, 3</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>,  
А.Л. Аракелян<sup>1</sup>, Е.Е. Бессонов<sup>1</sup>, Н.В. Журкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

# Болезнь накопления гликогена Ib типа: современное понимание патогенеза нейтропении и перспективы ее лечения эмпаглифлозином

**Автор, ответственный за переписку:**

Сурков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением гастроэнтерологии стационара для детей, заведующий отделом научных основ детской гастроэнтерологии, гепатологии и метаболических нарушений НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

**Адрес:** 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1А, **тел.:** +7 (916) 656-31-27, **e-mail:** surkov@gastrockb.ru

Болезнь накопления гликогена Ib типа (БНГ Ib) — заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ, обусловленное недостаточностью глюкозо-6-фосфатного транспортера (G6PT, SLC37A4), которая приводит к нарушению как гликогенолиза, так и глюконеогенеза и, как следствие, к избыточному накоплению гликогена и жира в печени, почках и слизистой оболочке кишечника. Основные клинические проявления и лабораторные данные включают задержку роста, гепатомегалию, гипогликемию, лактацидоз, гиперурикемию и гиперлипидемию. Осложнениями данного заболевания являются гепатоцеллюлярная аденома с возможным риском малигнизации, нефропатия и остеопороз. Специфический признак БНГ Ib — нейтропения с нарушением функции нейтрофилов, создающая предпосылки к рецидивирующим инфекциям и развитию воспалительного заболевания кишечника. До настоящего времени ферментозаместительная терапия БНГ Ib не разработана, поэтому основными методами лечения являются специализированная диета с добавлением сырого кукурузного крахмала (для купирования гипогликемии) и применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (для купирования нейтропении). Однако недавнее установление роли 1,5-ангидроглюцитол в патогенезе дисфункции нейтрофилов при БНГ Ib привело к перепрофилированию показаний к применению эмпаглифлозина — ингибитора почечного натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). В современной литературе сообщается о незначительном, но весьма успешном опыте его применения у пациентов с БНГ Ib (вне рамок официальных показаний к применению) и благоприятном воздействии на дисфункцию нейтрофилов и ее клинические последствия. Как ни странно, этот гипогликемический препарат улучшил не только метаболический, но и гликемический контроль у пациентов с БНГ Ib, несмотря на то, что в основе патологии лежит хроническая гипогликемия. Все больше свидетельств указывают на роль эмпаглифлозина в регуляции клеточного гомеостаза (например, метаболизма жирных кислот, глюкозы, холестерина, апоптоза и клеточной пролиферации, в частности, в печени) путем влияния на активность сиртуина 1 (SIRT1), АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK) и сигнальных молекул, таких как  $\alpha$ -серин/треониновая протеинкиназа (Akt) и механическая мишень рапамицина (mTOR), что приводит к улучшению структуры и функции митохондрий, стимуляции аутофагии, снижению окислительного стресса и подавлению воспаления. Модуляция этих путей смещает окислительный метаболизм с углеводов на липиды и приводит к ключевому снижению уровня инсулина, резистентности к нему, глюкозо- и липотоксичности. В настоящем обзоре представлены современные данные о патогенезе нейтропении и возможности применения эмпаглифлозина для ее купирования у пациентов с БНГ Ib.

**Ключевые слова:** болезнь накопления гликогена Ib типа, нейтропения, гипогликемия, ингибитор почечного транспортера глюкозы, эмпаглифлозин

**Для цитирования:** Сурков А.Н., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Аракелян А.Л., Бессонов Е.Е., Журкова Н.В. Болезнь накопления гликогена Ib типа: современное понимание патогенеза нейтропении и перспективы ее лечения эмпаглифлозином. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(5):498–506. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2646>

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь накопления гликогена Ib типа (БНГ Ib) — редкое заболевание из группы наследственных нарушений обмена углеводов. Частота данного заболевания составляет 1 на 500 тыс. живых новорожденных [1, 2]. Заболевание обусловлено мутациями в гене SLC37A4, кодирующем глюкозо-6-фосфатный транспортер (глюкозо-6-фосфаттранслоказу), который

локализован внутри мембраны эндоплазматического ретикулума. Глюкозо-6-фосфатный транспортер регулирует транспорт глюкозо-6-фосфата через мембрану эндоплазматического ретикулума с последующим гидролизом глюкозо-6-фосфатазой, экспрессируемой в печени, почках и кишечнике, до глюкозы [3, 4]. Недостаточность глюкозо-6-фосфатного транспортера приводит к ингибированию как гликогенолиза, так

и глюконеогенеза, нарушению метаболизма глюкозы, что негативно сказывается на контроле гликемии, приводит к избыточному накоплению гликогена и липидов в печени, почках и слизистой оболочке кишечника. Основные клинические проявления заболевания: задержка физического развития, «кукольное лицо» (вследствие избыточного отложения подкожной жировой клетчатки в области щек), большой выступающий живот, гепатомегалия, рецидивирующие бактериальные инфекции, остеопороз. При лабораторном исследовании выявляются гипогликемия, лактатацидоз, гиперурикемия и гиперлипидемия. У детей первого года жизни и младшего возраста гипогликемия проявляется уже после 2–4 ч голодания. Кроме того, у пациентов с БНГ Ib наблюдаются нейтропения и дисфункция нейтрофилов, что делает их склонными к рецидивирующим инфекциям, поражениям мочеполовой системы и воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) [4, 5]. Нейтропения может дебютировать при рождении или позже, характер ее либо циклический, либо постоянный, с переменным клиническим течением [6, 7]. Установлено, что количество нейтрофилов снижается ввиду их дефектной продукции или усиленного апоптоза. Нейтрофилы при БНГ Ib имеют дисфункциональный метаболизм, который вызывает нарушение хемотакси-

са, окислительный взрыв и снижение их бактерицидной активности [8].

### ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Накопление 1,5-ангидроглюцитол-6-фосфата (1,5-AG6P) в гранулоцитах недавно было признано причиной дисфункции нейтрофилов при БНГ Ib [9]. Его образование происходит в результате действия гексокиназы на 1,5-ангидроглюцитол (1,5-AG, 1-дезоксиглюкоза). Этот полиол, физиологически присутствующий в крови, является аналогом глюкозы, которая поступает из пищевых источников, и имеет постоянную концентрацию в крови, поддерживаемую почечным клиренсом [10]. Однако он также может синтезироваться в результате эндогенной продукции в кишечнике [9]. Из цитозоля нейтрофилов 1,5-AG6P под действием G6PT транспортируется в эндоплазматический ретикулум, где повторно превращается в 1,5-AG с помощью глюкозо-6-фосфатазной каталитической субъединицы 3 (G6PC3), гомологичной субъединице 1 (G6PC1). У лиц с отсутствием G6PT (вызывающей БНГ Ib) либо G6PC3 (вызывающей нейтропению IV типа) 1,5-AG6P накапливается в цитозоле нейтрофилов, где ингибирует превращение глюкозы в G6P гексокиназами. Пониженный уровень G6P уменьшает количество глюкозы для гликолиза и пентозофосфат-

Andrej N. Surkov<sup>1, 2</sup>, Aleksandr A. Baranov<sup>1, 3</sup>, Lejla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>, Anna L. Arakelyan<sup>1</sup>, Evgenij E. Bessonov<sup>1</sup>, Natal'ya V. Zhurkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russian Federation

## Glycogen storage disease type Ib: modern understanding of the pathogenesis of neutropenia and prospects for its treatment with empagliflozin

*Glycogen storage disease type Ib (GSD Ib) — is a disease from the group of hereditary metabolic diseases caused by insufficiency of the glucose-6-phosphate transporter (G6PT, SLC37A4), which leads to a violation of both glycogenolysis and gluconeogenesis and, as a consequence, to excessive accumulation of glycogen and fat in the liver, kidneys and intestinal mucosa. The main clinical manifestations and laboratory data include growth retardation, hepatomegaly, hypoglycemia, lactic acidosis, hyperuricemia and hyperlipidemia. Complications of this disease are hepatocellular adenoma with a possible risk of malignancy, nephropathy and osteoporosis. A specific sign of GSD Ib is neutropenia with impaired neutrophil function, which creates prerequisites for recurrent infections and the development of inflammatory bowel disease. Until the present, enzyme replacement therapy of GSD Ib has not been developed, therefore, the main methods of treatment are a specialized diet with the addition of raw corn starch (for relief of hypoglycemia) and the use of granulocyte colony stimulating factor (for relief of neutropenia). However, the recent establishment of the role of 1,5-anhydroglucitol in the pathogenesis of neutrophil dysfunction in GSD Ib has led to a reprofiling of indications for the use of empagliflozin, a type 2 renal sodium—glucose cotransporter inhibitor (SGLT2). In the modern literature, it is reported about a minor, but very successful experience of its use in patients with GSD Ib (outside the framework of official indications for use) and a beneficial effect on neutrophil dysfunction and its clinical consequences. Oddly enough, this hypoglycemic drug improved not only metabolic, but also glycemic control in patients with GSD Ib, despite the fact that the pathology is based on chronic hypoglycemia. More and more evidence points to the role of empagliflozin in the regulation of cellular homeostasis (for example, fatty acid metabolism, glucose, cholesterol, apoptosis and cell proliferation, in particular in the liver) by influencing the activity of sirtuin 1 (SIRT1), AMP-activated protein kinase (AMPK) and signal molecules such as -serine/threonine protein kinase (Akt) and a mechanical target of rapamycin (mTOR), which leads to an improvement in the structure and function of mitochondria, stimulation of autophagy, reducing oxidative stress and suppressing inflammation. Modulation of these pathways shifts oxidative metabolism from carbohydrates to lipids and leads to a key decrease in insulin levels, resistance to it, glucose and lipotoxicity. This review presents current data on the pathogenesis of neutropenia and the possibility of using empagliflozin for its relief in patients with GSD Ib.*

**Key words:** glycogen storage disease type Ib, neutropenia, hypoglycemia, renal glucose transporter inhibitor, empagliflozin

**For citation:** Andrej N. Surkov, Aleksandr A. Baranov, Lejla S. Namazova-Baranova, Anna L. Arakelyan, Evgenij E. Bessonov, Natal'ya V. Zhurkova Glycogen storage disease type Ib: modern understanding of the pathogenesis of neutropenia and prospects for its treatment with empagliflozin. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(5):498–506. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2646>

ного пути. В свою очередь, снижение выработки аденозинтрифосфата в результате гликолиза влияет на продолжительность жизни нейтрофилов, а недостаточная продукция никотинамидадениндинуклеотидфосфата Н в рамках пентозофосфатного пути стимулирует окислительный взрыв. Кроме того, сниженная доступность уридиндифосфата глюкозы препятствует образованию гликанов и гликозилированию белков [9].

### Исследования *in vitro*

M. Veiga-da-Cunha и соавт. (2019) использовали кластеризованную регулярно чередующуюся систему коротких палиндромных повторов (CRISPR-Cas9) для получения клеточных линий человеческого гентингтин-ассоциированного протеина 1 (HAP1) с дефицитом G6PC3 или G6PT, чтобы исследовать, приводит ли их дефицит к накоплению 1,5-AG6P. Добавление 1,5-AG к питательной среде приводило к дозозависимому накоплению 1,5-AG6P в клеточных линиях с дефицитом G6PC3 или G6PT, в то время как его уровни в клетках дикого типа оставались примерно в 100 раз ниже. Это продемонстрировало, что 1,5-AG фосфорилируется в 1,5-AG6P, и подтвердило гипотезу о том, что как G6PC3, так и G6PT необходимы для гидролиза 1,5-AG6P [9]. Кроме того, в соответствии с идеей о том, что 1,5-AG6P может ингибировать первую стадию гликолиза путем блокирования гексокиназы 1 (как ранее было показано в головном мозге) [11], это приводит к значительному снижению количества промежуточных продуктов гликолиза (G6P, фруктозо-6-Р, рибоза-5-Р, 6-фосфоглюконат и фруктозо-1,6-бисфосфат).

Токсичность 1,5-AG была впервые продемонстрирована на иммортализованной линии клеток-предшественников нейтрофилов от мышей с дефицитом G6PC3, у которых физиологические концентрации 1,5-AG в культуральной среде вызывали массовое накопление 1,5-AG6P, а также снижение концентрации G6P, активности гликолиза, выживаемости нейтрофилов и клеточную гибель [9].

### Исследования *in vivo*

В лейкоцитах у 3 пациентов с нейтропенией на фоне дефицита G6PC3 или G6PT выявлена концентрация 1,5-AG6P, в 500 раз превышающая контрольную. Кроме того, содержание 1,5-AG6P в нейтрофилах было выше, чем в мононуклеарных клетках периферической крови у тех же пациентов. Эти результаты согласуются с идеей о том, что G6PT и G6PC3 участвуют в метаболизме 1,5-AG6P в нейтрофилах человека и, когда они дефектны, 1,5-AG6P накапливается в цитозоле и ингибирует гексокиназы. Следовательно, возникающая нейтропения является результатом дефицита восстановления метаболитов, вызванного неспособностью удалить неклассический метаболит 1,5-AG6P [9].

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БНГ IB ТИПА

### Аспекты питания

Диетическое лечение является «краеугольным камнем» ведения пациентов с дефицитом G6PC1 и G6PT, направленным на предотвращение гипогликемии и минимизацию риска неврологических осложнений, таких как задержка психомоторного развития, судороги и летальный исход. Диетотерапия при БНГ Ia и БНГ Ib идентична, но последним в связи с предрасположенностью к ВЗК необходимы дополнительные ограничения. Отказ от голодания — это первая линия лечения путем частого употребления высокоуглеводной диеты с низким

содержанием жира, дополненной сырым кукурузным крахмалом [2, 12]. На первом году жизни ночные приемы пищи могут быть заменены непрерывным энтеральным питанием через назогастральный зонд или гастростому. При этом хирургическая гастростомия должна быть выполнена во время терапии гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) с целью минимизации риска развития местной инфекции или плохого заживления раны [5]. Эксперты Американской коллегии медицинской генетики и геномики рекомендуют обеспечивать ночную энтеральную инфузию глюкозы со скоростью 8–10 мг глюкозы/кг/мин у младенцев и 4–8 мг глюкозы/кг/мин у детей более старшего возраста. Суточный калораж должен состоять на 60–70% из углеводов, 10–15% из белков и < 30% из жиров. Доза сырого кукурузного крахмала подбирается из расчета 1,6 г/кг (идеальная масса тела) каждые 3–4 ч у детей младшего возраста и 1,7–2,5 г/кг каждые 4–6 ч у более старших пациентов. Некоторым взрослым может потребоваться однократная доза крахмала перед сном для поддержания гликемии > 70 мг/дл (> 4 ммоль/л) и уровня лактата < 2 ммоль/л. Однако, исходя из приведенных выше рекомендаций, для достижения нормогликемии в течение суток ночной и дневной режимы кормления затем должны подбираться индивидуально, исходя из результатов мониторинга уровня глюкозы в динамике. Следует проводить тщательный мониторинг гликемии и метаболических параметров во избежание перекармливания и чрезмерного лечения, которые приводят к гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, ожирению и дефициту питательных веществ [5]. В случае ВЗК может потребоваться непрерывное энтеральное питание с использованием элементарной диеты с полимерной формулой [13, 14] и минимальным количеством сырого кукурузного крахмала, необходимым для достижения гликемического и метаболического контроля, учитывая усугубляющее действие крахмала на течение ВЗК [15].

### Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Современное лечение иммунологических нарушений при БНГ Ib основано на подкожных инъекциях Г-КСФ в начальной дозе 1 мкг/кг ежедневно или с чередованием в течение нескольких дней в случае тяжелой персистирующей нейтропении, угрожающей жизни инфекции, верифицированного ВЗК или тяжелой диареи, требующей госпитализации или нарушающей привычный образ жизни [16, 17]. Дозу Г-КСФ следует постепенно увеличивать до достижения количества нейтрофилов  $0,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$  [5]. Однако хотя Г-КСФ и способен восстановить количество нейтрофилов, он неэффективен при их дисфункции [8]. Кроме того, его частое применение может усугубить спленомегалию и остеопению [18], увеличить риск злокачественных новообразований (острый миелоидный лейкоз и миелодисплазия) [18–20].

### Эмпаглифлозин

Эмпаглифлозин — ингибитор почечного натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), противодиабетический препарат, ингибирующий реабсорбцию глюкозы почками, вызывающий выведение глюкозы и других сахаров у пациентов с диабетом и нормогликемией. 1,5-AG обычно фильтруется в клубочках и реабсорбируется в проксимальных почечных канальцах специфическими активными транспортерами [21]. Поскольку реабсорбция 1,5-AG конкурентно ингибируется глюкозой [22], патологические состояния, сопровождающиеся

повышенной глюкозурией (например, неконтролируемый диабет или применение ингибиторов SGLT2), приводят к увеличению экскреции 1,5-AG с мочой и снижению его концентрации в крови [8, 23–26].

M. Veiga-da-Sunha и соавт. (2019) продемонстрировали, что введение эмпаглифлозина мышам с дефицитом G6PC3 было направлено на снижение уровня 1,5-AG в крови и внутриклеточных уровней 1,5-AG6P, а также на нормализацию количества нейтрофилов. И наоборот, введение 1,5-AG повышало уровни 1,5-AG6P и провоцировало остановку созревания нейтрофилов с накоплением промиелоцитов [9].

### **Возможности терапии БНГ Ib типа эмпаглифлозином**

S.B. Wortmann и соавт. (2020) назначали эмпаглифлозин вне рамок официальных показаний к применению 4 пациентам с БНГ Ib (3 детям и 1 взрослому), имевшим недостаточный ответ на Г-КСФ, для лечения нейтропении и дисфункции нейтрофилов [8]. Повторное применение эмпаглифлозина в дозировке 0,3–0,7 мг/кг/сут привело к снижению уровня 1,5-AG в сыворотке крови и 1,5-AG6P в нейтрофилах в течение одного месяца, и у пациентов наблюдалось клиническое улучшение в виде уменьшения симптомов рецидивирующих инфекций и поражений слизистых оболочек, ремиссии ВЗК. Во время лечения симптоматической гипогликемии не наблюдалось. Введение Г-КСФ было прекращено у двух пациентов и могло быть уменьшено на 81 и 57% у двух других соответственно. Количество нейтрофилов увеличилось и стабилизировалось у всех больных. Нормализация окислительного взрыва нейтрофилов, хемотаксиса, бактерицидной активности и гликозилирования белков свидетельствовала о коррекции дисфункции нейтрофилов [8].

Позднее S.C. Grünert и соавт. (2020) сообщали о прекращении приема Г-КСФ на фоне терапии эмпаглифлозином у 35-летнего пациента с БНГ Ib с сопутствующим улучшением заживления ран и купированием симптомов ВЗК без побочных эффектов [27].

A. Rossi и соавт. (2021) описали 14-летнего пациента с БНГ Ib, имевшего тяжелую форму ВЗК, который на фоне приема эмпаглифлозина отметил улучшение клинических симптомов и урежение частоты стула в течение первой недели терапии и нормализацию педиатрического индекса активности болезни Крона (PCDAI) в течение первого месяца. Значительное снижение активности заболевания было подтверждено по данным магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости через 3 мес лечения, результаты гистологического исследования слизистой оболочки кишки свидетельствовали о снижении воспаления через 5,5 мес. Дозировка Г-КСФ была снижена. Также было отмечено улучшение метаболического контроля — сообщалось о стабильных концентрациях лактата, нормализации уровня триглицеридов и купировании гиперурикемии. Функция печени и почек была нормальной, побочных эффектов от терапии не описано. Успешное лечение ВЗК, вероятно, оказало положительный эффект на метаболический контроль, что связано с улучшением всасывания глюкозы в кишечнике и стабилизацией кишечного микробиома [28, 29]. Все это в совокупности, безусловно, улучшило общее психосоциальное благополучие пациента [28].

В другом сообщении было подтверждено, что эмпаглифлозин положительным образом влиял на нейтропению, дисфункцию нейтрофилов и симптомы ВЗК у ребенка, снижая уровень 1,5-AG в сыворотке крови

без усугубления эпизодической гипогликемии в рамках БНГ Ib [30]. Аналогичные результаты были описаны у 35-летнего пациента, которому удалось снизить дозу Г-КСФ; о случаях гипогликемии не сообщалось [22].

M. Kasztor и соавт. (2022) описали клиническое наблюдение 4 детей, получавших эмпаглифлозин, показав его положительное влияние на урежение эпизодов инфекций, улучшение течения ВЗК и заживление ран. Г-КСФ был отменен либо же уменьшена его дозировка. У трех детей изначально отмечались частые гипогликемические состояния в рамках БНГ Ib, которые впоследствии были скорректированы. В дальнейшем на фоне приема эмпаглифлозина только у одного пациента во время лечения произошел единственный эпизод гипогликемии, связанный с задержкой приема пищи на ночь [31].

S.C. Grünert и соавт. (2022) сообщали о благоприятном применении эмпаглифлозина у беременной пациентки с БНГ Ib: поскольку гликемические показатели были очень нестабильными в первые недели гестации, доза препарата, учитывая его гипогликемический эффект, была снижена, что, однако, вызвало рецидив поражения слизистой оболочки ротовой полости, в связи с чем была восстановлена прежняя дозировка. После кесарева сечения грудное вскармливание продолжалось регулярно. Однако даже у другой зарегистрированной пациентки, которая не получала эмпаглифлозин до родов, во время беременности наблюдалась рецидивирующая легкая гипогликемия, лежащая в основе БНГ Ib типа, что требовало введения глюкозы. Применение Г-КСФ было прекращено у обеих женщин в связи с нормализацией количества нейтрофилов и успешным заживлением ран на фоне лечения эмпаглифлозином [32].

R.K. Halligan и соавт. (2022) сообщили о группе из 8 педиатрических пациентов с БНГ Ib, получавших лечение эмпаглифлозином, средний возраст которых составлял 7,8 года (диапазон 1,5–15,8): было показано положительное влияние на функцию нейтрофилов, анемию и рост. Уровни 1,5-AG в плазме снизились в среднем на 78%. У половины пациентов после начала лечения наблюдались эпизоды гипогликемии, а у одного пациента — гипогликемические судороги, что, возможно, связано с гипогликемическим эффектом эмпаглифлозина. Однако при снижении дозы препарата и увеличении потребления углеводов гипогликемия была купирована. У пациентов наблюдались улучшение медианы z-score по росту и ИМТ, а также стабильный метаболический контроль [33].

J. Bidiuk и соавт. (2022) описали 2 взрослых — брата и сестру — с БНГ Ib. Последняя страдала сердечной недостаточностью, лечение эмпаглифлозином привело к уменьшению выраженности кардиомиопатии, что позволило сократить объем кардиологической терапии и отменить эплеренон; о симптоматической гипогликемии не сообщалось. Также удалось снизить дозировку Г-КСФ и уменьшить количество препаратов для лечения сопутствующих клинических состояний. У ее брата, который страдал HLA-B27-положительным артритом и синусовой тахикардией, эмпаглифлозин позволил отменить кортикостероиды и уменьшить объем антиаритмической терапии без изменений гликемического контроля [34].

Z. Hexner-Erichman и соавт. (2022) сообщали о 2 пациентах (17 и 8 лет), которые получали эмпаглифлозин в течение 18 и 24 мес соответственно. Лечение было безопасным и эффективным, что выражалось в нормализации количества нейтрофилов и их функции, а также способствовало разрешению поражений слизистых оболочек и улучшению течения ВЗК после прекращения



приема Г-КСФ. У обоих пациентов не было зарегистрировано ни одного случая гипогликемии, которые могли бы возникнуть на фоне применения SGLT2, учитывая генетическую предрасположенность к низкому уровню глюкозы при БНГ Ib [35].

Используя нецелелевое метаболомное профилирование, E. Tallis и соавт. (2022) наблюдали за лечением эмпаглифлозином 11-летней девочки после снижения уровня 1,5-AG; одновременно улучшились количество нейтрофилов и их функция, а также симптомы ВЗК при снижении дозы Г-КСФ. Дозировка эмпаглифлозина была скорректирована в связи с артралгией, но о других побочных эффектах не сообщалось. Важно отметить, что у ребенка улучшилась толерантность к голоданию [36]. Нецелевая метаболомика также показала модификации других метаболических путей обмена липидов, о чем ранее сообщалось у пациентов с БНГ Ib [37], и связанное с эмпаглифлозином улучшение других параметров метаболического контроля, таких как ураты и промежуточные продукты уратов [36].

Кроме того, недавно были опубликованы результаты многоцентрового исследования безопасности и эффективности эмпаглифлозина у пациентов с БНГ Ib. Клинические данные от 112 пациентов из 24 стран были собраны с помощью международного ретроспективного опросника. Прием эмпаглифлозина был начат в среднем возрасте 12,8 года (диапазон 0–38), в большинстве случаев < 18 лет. Средняя продолжительность лечения составила 10,1 мес (диапазон < 1–27), а средняя доза — 0,35 мг/кг/сут (диапазон 0,1–0,9). Пациенты отмечали улучшение состояния при поражениях слизистых оболочек, рецидивирующих инфекциях и симптомах ВЗК. Из них 5% прекратили прием Г-КСФ, а 17% снизили дозировку. Гипогликемия была зарегистрирована у 18% пациентов и не была связана с частотой приема препарата. Еще раз обратим внимание на то, что низкий уровень глюкозы в крови является частой находкой у пациентов с БНГ Ib, поэтому на основании полученных данных авторы не смогли определить, способствовало ли лечение эмпаглифлозином этим эпизодам. О лактоацидозе сообщалось у 5% больных (5 детей, 1 взрослый), которым потребовалась госпитализация. Один из взрослых пациентов также дважды госпитализировался в отделение интенсивной терапии по поводу кетоацидоза на фоне течения острого гастроэнтерита и обезвоживания [38].

#### **Перспективы применения эмпаглифлозина при других типах болезней накопления гликогена**

У пациентов с БНГ Ia наблюдается стеатоз печени, поскольку накопление G6P в эндоплазматическом ретикулуле активирует липогенез [39] и участвует в митохондриальном стрессе [40] и резистентности к инсулину [41, 42]. Кроме того, у пациентов с БНГ Ia повышенный уровень ацилкарнитинов в плазме крови и аномальный профиль органических кислот в моче свидетельствуют о митохондриальной дисфункции. Примечательно, что митохондриальная перегрузка может приводить к генерации промежуточных молекул, препятствующих передаче сигналов инсулина и вызывающих резистентность к нему [43]. Однако инсулинорезистентность и метаболический синдром также могут развиваться у пациентов, страдающих БНГ I типа, в случае неадекватной медицинской помощи, предоставляемой с избыточными объемами [44, 45].

Кроме того, патогенез поражения почек у пациентов с БНГ Ia и Ib схож с диабетической нефропатией, при этом начальная гиперфилтрация развивается

в сторону микроальбуминурии, протеинурии, гломерулосклероза и почечной недостаточности [5]. О стабильной функции почек сообщалось в единственном отчете пациента с БНГ Ib, получавшего эмпаглифлозин [28]. Может ли применение эмпаглифлозина у пациентов с БНГ Ib оказывать нефропротективный эффект, необходимо установить в ходе проспективных исследований.

Эмпаглифлозин потенциально может быть использован также у пациентов с БНГ Ia с целью улучшения метаболических показателей, профилактики митохондриального стресса, инсулинорезистентности, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и нефропатии [12].

При БНГ III типа дефицит деветвящего фермента приводит к избыточному накоплению аномального гликогена (лимит-декстрина) в печени и мышцах. Помимо гипогликемии и гепатопатии, накопление гликогена в сердце приводит к гипертрофической кардиомиопатии, которая может быть обструктивной и привести к сердечной недостаточности. Стандартная диета с высоким содержанием белка и сырого кукурузного крахмала оказывает благоприятное влияние на гликемический контроль, но может усугубить накопление гликогена в сердце. Единственным эффективным методом лечения кардиомиопатии является кетогенная диета, но результат сильно зависит от приверженности пациентов [46]. Использование эмпаглифлозина возможно ввиду его благоприятного воздействия на печень и сердце [12].

Дисфункция аутофагии в гепатоцитах может привести к различным поражениям печени, включая стеатоз, НАЖБП, фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [47]. Поражение печени является постоянным признаком при соответствующих формах БНГ. У субъектов с БНГ I типа быстро формируется стеатоз, и они подвержены риску развития аденомы и карциномы печени [5, 39]. Пациенты с БНГ типов III [48], IV, VI, IX, XI находятся в группе риска прогрессирующего поражения печени и малигнизации гепатоцеллюлярной аденомы [46]. Вероятно, здесь задействованы механизмы ингибирования аутофагии. Примечательно, что нарушение аутофагии недавно было продемонстрировано на мышинной модели БНГ Ib [49]. Благодаря своему проаутофагическому эффекту эмпаглифлозин может представлять собой хорошего кандидата для лечения форм БНГ с поражением печени.

В некоторых исследованиях, проведенных у людей с мышечными типами БНГ (V, VII), сообщалось о благоприятном влиянии кетогенной диеты на функцию митохондрий, стимуляцию  $\beta$ -окисления и гликолиза, а также об улучшении переносимости физических нагрузок [50–53]. Поскольку влияние эмпаглифлозина на окислительный метаболизм (усиление липолиза в условиях гипогликемии) аналогично кетогенной диете, для мышечных типов БНГ может быть полезным прием ингибиторов SGLT2 вместо кетогенной диеты или в сочетании с ней.

#### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Ингибитор SGLT2 эмпаглифлозин, зарегистрированный при сахарном диабете 2-го типа у взрослых, имеет благоприятный профиль безопасности. Текущие данные рандомизированных контролируемых исследований не указывают на повышенный риск диабетического кетоацидоза и острого повреждения почек у таких пациентов при его применении [54]. Наиболее распространенным побочным эффектом является грибковое поражение кожи урогенитальной области ввиду глюкозурии. Гипогликемия, которая могла бы усугубиться ввиду основного генетического дефекта при БНГ Ib, наблюда-

лась редко и только в сочетании с другой противодиабетической терапией [55].

Лечение сахароснижающими препаратами пациентов с метаболическим заболеванием, проявляющимся гипогликемией, может показаться нелогичным, однако на данный момент сообщалось лишь о редких и незначительных гипогликемиях и других побочных эффектах, таких как урогенитальные инфекции, лактоацидоз и кетоацидоз, у пациентов с БНГ Ib, получавших эмпаглифлозин [8, 33, 38].

Однако гипогликемия и лактоацидоз являются частыми симптомами у пациентов с БНГ Ib, поэтому вклад лечения эмпаглифлозином в их усугубление определить не удалось. Тем не менее, рекомендуется прекращение приема препарата во время лихорадки или желудочно-кишечных заболеваний на несколько дней до стабилизации гомеостаза глюкозы и жидкости [38]. В то же время в условиях генетической инсулинорезистентности, такой как синдром Рабсона – Менденхолла, при инсулинотерапии эмпаглифлозин, наоборот, улучшал гликемический контроль без значительного усиления кетонемии [56, 57].

В контексте метаболических изменений при БНГ Ib у пациентов могут отмечаться гиперурикемия и гипертриглицеридемия. Гиперурикемия может быть результатом ингибирующего действия лактата на канальцевую экскрецию мочевой кислоты и повышенного катаболизма адениновых нуклеотидов [58]. Несмотря на это, лишь несколько авторов сообщали о показателях мочевой кислоты до и после применения ингибиторов SGLT2, а в ряде случаев пациенты одновременно принимали аллопуринол для предотвращения повреждения почек [59], эмпаглифлозин, по-видимому, оказывает «смягчающее» действие на гиперурикемию при БНГ Ib [28, 30, 33, 36]. Также описано улучшение средних уровней уратов [33] на фоне прекращения приема аллопуринола у двух пациентов [28, 33]. Аналогичные данные были получены при использовании нецелевого метаболомного профилирования у одного пациента [36]. Может ли это быть связано с прямой корреляцией между уровнями мочевой кислоты в плазме и 1,5-AG в сыворотке крови, независимо от глюкозурии, до сих пор неясно [60]. С другой стороны, это может быть отражением улучшенного метаболического контроля [33]. Сообщалось, что значения триглицеридов имели переменную тенденцию во время терапии ингибитором SGLT2 [30, 31, 33].

Поскольку большинство исследований были сосредоточены на оценке влияния эмпаглифлозина на дисфункцию нейтрофилов и течение ВЗК и отсутствовало долгосрочное наблюдение, имеющихся данных недостаточно для понимания действия эмпаглифлозина на печень, почки и сердечно-сосудистую систему у пациентов с БНГ Ib.

Таким образом, исходя из имеющихся данных, гликемический и метаболический контроль на фоне лечения эмпаглифлозином у пациентов с БНГ Ib, по-видимому, улучшается.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя приведенные данные получены из отчетов об отдельных клинических случаях и ретроспективного исследования, недавнее применение эмпаглифлозина вне рамок официальных показаний к применению у пациентов с БНГ Ib представило доказательства его безопасности и положительного влияния на дисфункцию нейтрофилов и связанные с ней клинические проявления. У большинства пациентов также наблюдалось улучшение гликемического и метаболического контроля,

что благоприятно сказывалось на общем самочувствии. Ожидаются дальнейшие исследования для более тщательной оценки долгосрочных рисков и преимуществ терапии. Эмпаглифлозин обладает плейотропным системным действием, в связи с чем он представляется хорошим кандидатом для регулярного применения также при других метаболических заболеваниях, сопровождающихся гипогликемией, окислительным дисбалансом и митохондриальной дисфункцией, воспалением и нарушением аутофагии с последующим повреждением органов.

В будущем необходимо проведение высококачественных исследований, направленных на получение доказательств безопасности и эффективности применения эмпаглифлозина как при БНГ, так и при других наследственных нарушениях углеводного, липидного, аминокислотного обмена веществ, митохондриальных и лизосомальных заболеваниях.

## ВКЛАД АВТОРОВ

А.Н. Сурков — концепция работы, написание статьи, редактирование.

А.А. Баранов — руководство написанием статьи, итоговое редактирование.

Л.С. Намазова-Баранова — руководство написанием статьи, итоговое редактирование.

А.Л. Аракелян — сбор данных, изучение и анализ информации, систематизация полученных результатов, итоговая переработка статьи.

Е.Е. Бессонов — составление статьи, итоговая переработка статьи.

Н.В. Журкова — концепция работы, редактирование.

Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

Andrej N. Surkov — concept of work, writing, editing.

Aleksandr A. Baranov — writing guide, final editing.

Lejla S. Namazova-Baranova — writing guide, final editing.

Anna L. Arakelyan — data collection, analyzing, systematization, final revision of the article.

Evgenij E. Bessonov — compilation, final revision of the article.

Natal'ya V. Zhurkova — concept of work, editing.

All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the manuscript, read and approved the final version of the text before publication.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

## ORCID

А.Н. Сурков

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

**Л.С. Намазова-Баранова**

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**А.Л. Аракелян**

<https://orcid.org/0000-0002-6837-9753>

**Е.Е. Бессонов**

<https://orcid.org/0000-0001-5549-857X>

**Н.В. Журкова**

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase/glucose-6-phosphate transporter complexes. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(3):511–519. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9772-x>
2. Сурков А.Н. Гликогеновая болезнь у детей: современные представления (часть I) // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 2. — С. 30–42. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.208> [Surkov AN. Glycogen storage disease in children: modern concepts (part I). *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2012;11(2):30–42. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.208>]
3. Veiga-da-Cunha M, Gerin I, Chen Y-T, et al. A gene on chromosome 11q23 coding for a putative glucose-6-phosphate translocase is mutated in glycogen-storage disease types Ib and Ic. *Am J Hum Genet*. 1998;63(4):976–983. doi: <https://doi.org/10.1086/302068>
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н. и др. *Гликогеновая болезнь у детей: учебное пособие*. — М.: ПедиатрЪ; 2012. — 128 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Surkov AN, et al. *Glikogenovaya bolezнь u detei*: Tutorial. Moscow: Peditr; 2012. 128 p. (In Russ).]
5. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American college of medical genetics and genomics. *Genet Med*. 2014;16(11):e1–e29. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2014.128>
6. Visser G, Rake J-P, Fernandes J, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European study on glycogen storage disease type I. *J Pediatr*. 2000;137(2):187–191. doi: <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.105232>
7. Chen MA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases: diagnosis, treatment and outcome. *Transl Sci Rare Dis*. 2016;1:45–72. doi: <https://doi.org/10.3233/TRD-160006>
8. Wortmann SB, Van Hove JLK, Derks TGJ, et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib with an SGLT2 inhibitor. *Blood*. 2020;136(9):1033–1043. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019004465>
9. Veiga-da-Cunha M, Chevalier N, Stephenne X, et al. Failure to eliminate a phosphorylated glucose analog leads to neutropenia in patients with G6PT and G6PC3 deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(4):1241–1250. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1816143116>
10. Yamanouchi T, Tachibana Y, Akanuma H, et al. Origin and disposal of 1,5-anhydroglucitol, a major polyol in the human body. *Am J Physiol Metab*. 1992;263(2 Pt 1):E268–E273. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1992.263.2.E268>
11. Crane RK, Sols A. The non-competitive inhibition of brain hexokinase by glucose-6-Phosphate and related compounds. *J Biol Chem*. 1954;210(2):597–606. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)65385-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)65385-2)
12. Maiorana A, Tagliaferri F, Dionisi-Vici C. Current understanding on pathogenesis and effective treatment of glycogen storage disease type Ib with empagliflozin: new insights coming from diabetes for its potential implications in other metabolic disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1145111. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1145111>
13. Melis D, Parenti G, Della Casa R, et al. Crohn's-like ileo-colitis in patients affected by glycogen storage disease Ib: two years' follow-up of patients with a wide spectrum of gastrointestinal signs. *Acta Paediatr*. 2003;92(12):1415–1421. doi: <https://doi.org/10.1080/08035250310007033>
14. Wicker C, Roda C, Perry A, et al. Infectious and digestive complications in glycogen storage disease type Ib: study of a French cohort. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;23:100581. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100581>
15. Rake JP, Visser G, Labrune P, et al. European Study on glycogen storage disease type I (ESGSD I). Guidelines for management of glycogen storage disease type I — European study on glycogen storage disease type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl:S112–S119. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1016-7>
16. Visser G, Rake J, Labrune P, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b — European study on glycogen storage disease type 1. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl:S120–S123. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1017-6>
17. Сурков А.Н., Черников В.В., Баранов А.А. и др. Результаты оценки качества жизни детей с печеночной формой гликогеновой болезни // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — № 4. — С. 90–94. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i4.759> [Surkov AN, Chernikov VV, Baranov AA, et al. Results of Life Quality Evaluation in Children with Hepatic Variant of Glycogen Disease. *Pediatricheskaya Farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2013;10(4):90–94. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i4.759>]
18. Visser G, Rake J, Labrune P, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in glycogen storage disease type 1b. Results of the European study on glycogen storage disease type 1. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl:S83–S87. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1010-0>
19. Li AM, Thyagu S, Maze D, et al. Prolonged granulocyte colony stimulating factor use in glycogen storage disease type 1b associated with acute myeloid leukemia and with shortened telomere length. *Pediatr Hematol Oncol*. 2018;35(1):45–51. doi: <https://doi.org/10.1080/08880018.2018.1440675>
20. Dale DC, Bolyard AA, Marrero T, et al. Neutropenia in glycogen storage disease Ib. *Curr Opin Hematol*. 2019;26:16–21. doi: <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000474>
21. Boulanger C, Stephenne X, Diederich J, et al. Successful use of empagliflozin to treat neutropenia in two G6PC3-deficient children: impact of a mutation in SGLT5. *J Inherit Metab Dis*. 2022;45(4):759–768. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12509>
22. Makrilakis K, Bampagianni A, Veiga-da-Cunha M. Repurposing of empagliflozin as a possible treatment for neutropenia and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: a case report. *Cureus*. 2022;14(7):12–15. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.27264>
23. Akanuma Y, Morita M, Fukuzawa N, et al. Urinary excretion of 1,5-anhydro-D-glucitol accompanying glucose excretion in diabetic patients. *Diabetologia*. 1988;31(11):831–835. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00277486>
24. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition — a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(7):551–559. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd3180>
25. Fortuna D, McCloskey LJ, Stickie DF. Model analysis of effect of canagliflozin (Invokana), a sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor, to alter plasma 1,5-anhydroglucitol. *Clin Chim Acta*. 2016;452:138–141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.11.010>
26. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3169–3176. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0387>
27. Grünert SC, Elling R, Maag B, et al. Improved inflammatory bowel disease, wound healing and normal oxidative burst under treatment with empagliflozin in glycogen storage disease type Ib. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):218. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01503-8>
28. Rossi A, Miele E, Fecarotta S, et al. Crohn disease-like enterocolitis remission after empagliflozin treatment in a child with glycogen storage disease type Ib: a case report. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):149. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01100-w>
29. Ceccarani C, Bassanini G, Montanari C, et al. Proteobacteria overgrowth and butyrate-producing taxa depletion in the gut microbiota of glycogen storage disease type 1 patients. *Metabolites*. 2020;10(4):133. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo10040133>
30. Mikami M, Arai A, Mizumoto H. Empagliflozin ameliorated neutropenia in a girl with glycogen storage disease Ib. *Pediatr*



- Int. 2021;63(11):1394–1396. doi: <https://doi.org/10.1111/ped.14629>
31. Kaczor M, Greczan M, Kierus K, et al. Sodium-glucose cotransporter type 2 channel inhibitor: breakthrough in the treatment of neutropenia in patients with glycogen storage disease type 1b? *JIMD Rep.* 2022;63(3):199–206. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12278>
32. Grünert SC, Rosenbaum-Fabian S, Schumann A, et al. Two successful pregnancies and first use of empagliflozin during pregnancy in glycogen storage disease type 1b. *JIMD Rep.* 2022;63(4):303–308. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12295>
33. Halligan RK, Dalton RN, Turner C, et al. Understanding the role of SGLT2 inhibitors in glycogen storage disease type 1b: the experience of one UK centre. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):195. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02345-2>
34. Bidiuk J, Gaciong Z, Sobieraj P. The overall benefits of empagliflozin treatment in adult siblings with glycogen storage disease type 1b: one year experience. *Arch Med Sci.* 2022;18(4):1095–1099. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms/150029>
35. Hexner-Erichman Z, Veiga-da-Cunha M, Zehavi Y, et al. Favorable outcome of empagliflozin treatment in two pediatric glycogen storage disease type 1b patients. *Front Pediatr.* 2022;10:1071464. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1071464>
36. Tallis E, Karsenty CL, Grimes AB, et al. Untargeted metabolomic profiling in a patient with glycogen storage disease 1b receiving empagliflozin treatment. *JIMD Rep.* 2022;63(4):309–315. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12304>
37. Mathis T, Poms M, Köfeler H, et al. Untargeted plasma metabolomics identifies broad metabolic perturbations in glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis.* 2022;45(2):235–247. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12451>
38. Grünert SC, Derks TGJ, Adrian K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in glycogen storage disease type 1b: data from an international questionnaire. *Genet Med.* 2022;24(8):1781–1788. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2022.04.001>
39. Rajas F, Labrune P, Mithieux G. Glycogen storage disease type 1 and diabetes: learning by comparing and contrasting the two disorders. *Diabetes Metab.* 2013;39(5):377–877. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.03.002>
40. Курбатова О.В., Измайлова Т.Д., Сурков А.Н. и др. Митохондриальная дисфункция у детей с печеночными формами гликогеновой болезни // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2014. — Т. 69. — № 7-8. — С. 78–84. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i7-8.1112> [Kurbatova OV, Izmajlova TD, Surkov AN, et al. Mitochondrial Dysfunction in Children with Hepatic Forms of Glycogen Storage Disease. *Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2014;69(7-8):78–84. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i7-8.1112>]
41. Melis D, Rossi A, Pivonello R, et al. Glycogen storage disease type 1a (GSD 1a) but not glycogen storage disease type 1b (GSD 1b) is associated to an increased risk of metabolic syndrome: possible role of microsomal glucose 6-phosphate accumulation. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:91. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0301-2>
42. Rossi A, Simeoli C, Salerno M, et al. Imbalanced cortisol concentrations in glycogen storage disease type I: evidence for a possible link between endocrine regulation and metabolic derangement. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):99. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01377-w>
43. Rossi A, Ruoppolo M, Formisano P, et al. Insulin-resistance in glycogen storage disease type 1a: linking carbohydrates and mitochondria? *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(6):985–995. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0149-4>
44. Bhattacharya K. Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(3):621–629. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9322-8>
45. Dahlberg KR, Ferrecchia IA, Damska-Williams M, et al. Cornstarch requirements of the adult glycogen storage disease 1a population: a retrospective review. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(2):269–278. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12160>
46. Rossi A, Hoogeveen IJ, Bastek VB, et al. Dietary lipids in glycogen storage disease type III: a systematic literature study, case studies, and future recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(4):770–777. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12224>
47. Qian H, Chao X, Williams J, et al. Autophagy in liver diseases: a review. *Mol Aspects Med.* 2021;82:100973. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.100973>
48. Halaby CA, Young SP, Austin S, et al. Liver fibrosis during clinical ascertainment of glycogen storage disease type III: a need for improved and systematic monitoring. *Genet Med.* 2019;21(12):2686–2694. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0561-7>
49. Gautam S, Zhang L, Lee C, et al. Molecular mechanism underlying impaired hepatic autophagy in glycogen storage disease type 1b. *Hum Mol Genet.* 2023;32(2):262–275. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac197>
50. Busch V, Gempel K, Hack A, et al. Treatment of glycogenosis type V with ketogenic diet. *Ann Neurol.* 2005;58(2):341. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.20565>
51. Vorgerd M, Zange J. Treatment of glycogenosis type V (McArdle disease) with creatine and ketogenic diet with clinical scores and with 31P-MRS on working leg muscle. *Acta Myol.* 2007;26(1):61–63.
52. Løkken N, Hansen KK, Storgaard JH, et al. Titrating a modified ketogenic diet for patients with McArdle disease: a pilot study. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(4):778–786. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12223>
53. Similä ME, Auranen M, Piirilä PL. Beneficial effects of ketogenic diet on phosphofructokinase deficiency (Glycogen storage disease type VII). *Front Neurol.* 2020;11:57. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00057>
54. Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(1):e02257. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022577>
55. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(7):1815–1823. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-3055>
56. dos Santos SS, Ramaldes LA, Gabbay MAL, et al. Use of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, empagliflozin, in a patient with rabson-mendenhall syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2021;94(7-8):313–316. doi: <https://doi.org/10.1159/000519613>
57. Galderisi A, Tamborlane W, Taylor SI, et al. SGLT2i improves glycemic control in patients with congenital severe insulin resistance. *Pediatrics.* 2022;150(1):e2021055671. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2021-055671>
58. Chen Y-T, Kishnani PS, Koeberl D. Glycogen storage diseases. In: *The online metabolic and molecular bases of inherited disease.* Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, et al., eds. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019. Available online: <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?aid=1181420647>. Accessed on October 17, 2023.
59. Ng ES-T, Gupta S, Khin SM, Mak A. Gout, anemia, and hepatomegaly in a young man with glycogen storage disease. *JCR J Clin Rheumatol.* 2012;18(4):222–223. doi: <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3182598ed1>
60. Ouchi M, Oba K, Aoyama J, et al. Serum uric acid in relation to serum 1,5-anhydroglucitol levels in patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem.* 2013;46(15):1436–1441. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.06.003>



## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

---

**Сурков Андрей Николаевич**, д.м.н. [**Andrej N. Surkov**, MD, PhD]; **адрес:** 117593, г. Москва, Литовский бульвар, д. 1А [**address:** 1A Litovskij boulevard, Moscow, 117593, Russian Federation]; **телефон:** +7 (916) 656-31-27; **e-mail:** surkov@gastrockb.ru; **eLibrary SPIN:** 4363-0200

**Баранов Александр Александрович**, д.м.н., профессор, академик РАН [**Aleksandr A. Baranov**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** baranov@pediatr-russia.ru; **eLibrary SPIN:** 3570-1806

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, д.м.н., профессор, академик РАН [**Lejla S. Namazova-Baranova**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** info@pediatr-russia.ru; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

**Аракелян Анна Леоновна** [**Anna L. Arakelyan**, MD]; **e-mail:** a.silonyan@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4218-7060

**Бессонов Евгений Евгеньевич** [**Evgenij E. Bessonov**, MD]; **e-mail:** bessonov@gastrockb.ru; **eLibrary SPIN:** 2463-1374

**Журкова Наталья Вячеславовна**, к.м.н. [**Natal'ya V. Zhurkova**, MD, PhD]; **e-mail:** n1972z@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 4768-6310