

А.Н. Сурков^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, А.Л. Аракелян¹, Е.Е. Бессонов¹, Н.В. Журкова¹

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

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа — прорыв в коррекции нейтропении и дисфункции нейтрофилов у больных с гликогеновой болезнью типа Ib

Контактная информация:

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

Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1А, тел.: +7 (495) 427-88-88, e-mail: surkov@gastrockb.ru

Статья поступила: 02.05.2024, принята к печати: 16.06.2024

Гликогеновая болезнь типа Ib (ГБ Ib) — редкое и крайне тяжелое заболевание из группы наследственных нарушений углеводного обмена. Заболевание вызвано патогенными вариантами гена *SLC37A4*, приводящими к нарушению обмена глюкозы в печени и почках и, как результат, к выраженной органомегалии, гипогликемии и метаболической декомпенсации. Кроме этого, при ГБ Ib отмечаются нейтропения и дисфункция нейтрофилов. Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора лишь увеличивает количество дисфункциональных нейтрофилов, не влияя на их функциональную активность, что определяет недостаточную эффективность такого лечения. В последние годы механизм нейтропении при ГБ Ib был уточнен, разработаны новые терапевтические средства для ее купирования. В статье представлен обзор результатов исследований ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (глифлозинов) у пациентов с ГБ Ib.

Ключевые слова: болезнь накопления гликогена типа Ib, нейтропения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа, глифлозины

Для цитирования: Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Аракелян А.Л., Бессонов Е.Е., Журкова Н.В. Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа — прорыв в коррекции нейтропении и дисфункции нейтрофилов у больных с гликогеновой болезнью типа Ib. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(3):162–167. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2761>

ВВЕДЕНИЕ

Гликогеновая болезнь типа Ib (ГБ Ib) представляет собой крайне редкое врожденное нарушение метаболизма гликогена, вызванное патогенными вариантами гена *SLC37A4* [1, 2]. Последний кодирует внутриклеточный транспортер глюкозо-6-фосфата (glucose-6-phosphate transporter; G6PT), переносящий G6P из цитоплазмы в эндоплазматический ретикулум, где глюкозо-6-фосфатаза (glucose 6-phosphatase; G6Pase) катализирует его гидролиз на глюкозу и фосфат [3]. Снижение активности комплекса G6PT/G6Pase в печени и почках ведет к снижению высвобождения глюкозы в кровоток и, соответственно, к накоплению гликогена в тканях этих органов [4].

Клинически заболевание характеризуется выраженной гепатомегалией и задержкой роста [2]. Специфическими лабораторными признаками ГБ Ib являются рецидивирующая гипогликемия натощак, гиперлипидемия, гиперурикемия, метаболический лактат-ацидоз, а также нейтропения и дисфункция нейтрофилов, приводящие к развитию воспалительных заболеваний кишеч-

ника, инфекционных поражений слизистой оболочки полости рта и перианальной области, рецидивирующих кожных инфекций и анемии [5]. Множественность поражений, крайне нестабильное состояние на фоне тяжелых метаболических нарушений при отсутствии заместительной ферментной терапии заметно снижают качество и продолжительность жизни пациентов с ГБ Ib [6].

ТЕРАПИЯ ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНИ ТИПА Ib

Увеличения продолжительности жизни больных с ГБ Ib удается добиться при строгом соблюдении диеты с добавлением сырого кукурузного крахмала (для поддержания эугликемии и контроля метаболических параметров). Вместе с этим сохраняется высокий риск возникновения таких тяжелых осложнений, как аденома печени и почечная недостаточность [2, 5]. С 1990-х гг. для коррекции нейтропении у пациентов с ГБ Ib используют гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) [7], применение которого, однако, не устраняет дисфункцию нейтрофилов, а лишь увеличивает количество дисфункциональных клеток, что обуславливает

ограниченный терапевтический эффект препарата [8]. Кроме того, применение Г-КСФ связано с увеличением риска развития острого миелолейкоза и миелодиспластических синдромов [9–11].

ГЛИФЛОЗИНЫ

В 2019 г. было установлено, что развитие нейтропении и дисфункции нейтрофилов при ГБ Ib вызвано накоплением в этих клетках аналога глюкозы — 1,5-ангидроглюцитол-6-фосфата (1,5-anhydroglucitol-6-phosphate; 1,5AG6P), ингибирующего фосфорилирование глюкозы гексокиназами и, следовательно, гликолиз. В связи с этим открылись новые терапевтические возможности для коррекции этого состояния с применением глифлозинов — ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; НГЛТ2) — представителей относительно нового класса противодиабетических лекарственных средств [12]. Поскольку было показано, что глюкоза конкурирует с обратным захватом 1,5-ангидроглюцитол (1,5-anhydroglucitol; 1,5AG) почками, ожидалось, что глифлозины окажут положительное влияние на дисфункцию нейтрофилов за счет увеличения экскреции 1,5AG с мочой [13, 14].

S.C. Grünert и соавт. (2022) изучили результаты применения эмпаглифлозина — препарата с гипогликемическим действием, разработанного для терапии сахарного диабета 2-го типа, — у 112 пациентов с ГБ Ib. Средний возраст начала лечения препаратом составил 10,5 лет (диапазон — от 0 до 38 лет). Эмпаглифлозин продемонстрировал положительное влияние на все симптомы, связанные с дисфункцией нейтрофилов, включая поражение слизистой оболочки полости рта и урогенитальных органов, рецидивирующие инфекции, абсцессы кожи, воспалительные заболевания кишечника и анемию. До начала приема эмпаглифлозина большинство пациентов с ГБ Ib (84%) получали Г-КСФ. Из них 55% пациентов

на фоне терапии эмпаглифлозином полностью прекратили прием Г-КСФ, а еще у 17% доза Г-КСФ была снижена. Наиболее частым нежелательным явлением во время лечения эмпаглифлозином была гипогликемия, возникшая у 18% пациентов [15].

В другом наблюдательном исследовании, опубликованном в 2023 г., эта же группа авторов представила результаты лечения эмпаглифлозином 73 пациентов с ГБ Ib из 17 стран; средний возраст пациентов на момент начала исследования составлял 11 лет (диапазон — от 0 до 48 лет), средний возраст начала терапии эмпаглифлозином — 10 лет (диапазон — от 0 до 47 лет), причем у трех пациентов лечение было начато в течение первого года жизни [8]. Средняя продолжительность терапии составила 15 мес (диапазон — 2–36 мес), суточная доза препарата варьировала от 0,05 до 1,9 мг/кг/сут (при средней суточной дозе 0,36 мг/кг/сут), возможен был как двукратный, так и однократный прием препарата ежедневно. Большинство пациентов, 66 из 73 (90%), получали Г-КСФ до начала приема эмпаглифлозина. В результате у 35 из 71 (49%) больного терапия Г-КСФ была прекращена, а у 30 из 71 (42%) была снижена доза и/или частота его введения. У 6 из 71 (7%) пациента снижение дозы Г-КСФ было невозможно или не предпринималось. Два пациента, сообщившие об использовании Г-КСФ, не ответили на вопросы при последующем наблюдении¹ [8]. Ежедневное введение Г-КСФ является причиной не только боли, но и страха в связи с ожидани-

¹ В работе [8], скорее всего, допущена ошибка в расчетах, так как если до начала приема эмпаглифлозина Г-КСФ получали 66 больных, то долю изменивших терапию или оставшихся на Г-КСФ следовало рассчитать от этого количества (минус 2 случая, когда больные не ответили на вопрос об изменении терапии), а не от 71, как сейчас. Следовательно, данные об изменении или сохранении терапии Г-КСФ, представленные в статье, некорректны.

Andrey N. Surkov^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Anna L. Arakelyan¹, Evgeny E. Bessonov¹, Natalia V. Zhurkova¹

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Sodium-Dependent Glucose Transporter Type 2 Inhibitors as a Breakthrough in Neutropenia and Neutrophil Dysfunction Management in Patients with Glycogen Storage Disease Type Ib

Glycogen storage disease type Ib (GSD Ib) is a rare and extremely severe disease included in the group of hereditary carbohydrate metabolism disorders. The condition is caused by pathogenic variants in the SLC37A4 gene leading to glucose metabolic disorder in the liver and kidneys, and as a result to severe organomegaly, hypoglycemia, and metabolic decompensation. Moreover, neutropenia and neutrophil dysfunction are noted in patients with GSD Ib. The use of granulocyte colony stimulating factor only increases the number of dysfunctional neutrophils without affecting their functional activity, what determines the inefficacy of such treatment. In recent years, the mechanism of neutropenia in GSD Ib has been clarified, so new therapeutic agents for its relief have been created. This article presents the overview of data on the successful results of renal sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (gliflozins) usage in patients with GSD Ib.

Keywords: glycogen storage disease type Ib, neutropenia, granulocyte colony-stimulating factor, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, gliflozins

For citation: Surkov Andrey N., Namazova-Baranova Leyla S., Arakelyan Anna L., Bessonov Evgeny E., Zhurkova Natalia V. Sodium-Dependent Glucose Transporter Type 2 Inhibitors as a Breakthrough in Neutropenia and Neutrophil Dysfunction Management in Patients with Glycogen Storage Disease Type Ib. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(3):162–167. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2761>

ем инъекции, особенно у детей младшего возраста, что вызывало серьезную обеспокоенность у многих лиц, осуществлявших уход за пациентами. Поэтому прекращение инъекций Г-КСФ было воспринято 81% больных или лиц, осуществляющих уход за педиатрическими пациентами, как значительное облегчение. Нейтропения на фоне терапии эмпаглифлозином разрешилась в 95% случаев. Кроме того, у половины больных с ГБ Ib отмечено снижение частоты тяжелых гипогликемий, у 85% удалось добиться поддержания нормального уровня глюкозы в крови, 82% не нуждались в увеличении в рационе питания количества углеводов / кукурузного крахмала для поддержания эугликемии, а 28% пациентов, ранее не переносивших крахмал, смогли начать его прием под действием эмпаглифлозина. Приведенные факты можно, по крайней мере частично, объяснить снижением выраженности кишечного воспаления, частоты дефекаций, нормализацией консистенции стула [8] и, как следствие, восстановлением всасывания углеводов. У 66% больных снизилось и количество госпитализаций [8].

Важно отметить, что эмпаглифлозин оказал положительное влияние на аппетит, работоспособность, физическую активность, общее самочувствие и сон как пациентов, так и лиц, осуществляющих уход за больными с ГБ Ib. У 82% больных отмечено повышение качества жизни, у каждого десятого (10%) оно осталось неизменным, у 8% — снизилось. Большинство пациентов и лиц, осуществляющих уход, сообщали, что с момента начала лечения эмпаглифлозином у них улучшилось качество не только повседневной жизни (за счет улучшения аппетита, сна, общего самочувствия и благополучия), но и трудовой деятельности, поскольку повысилась посещаемость детьми образовательных учреждений. Снижение частоты оформления листов нетрудоспособности было зарегистрировано у 67% больных, а также у 27% лиц, осуществлявших уход за детьми с ГБ Ib. Подавляющее большинство пациентов (89%) отметили улучшение мобильности (им стало легче путешествовать) на фоне терапии эмпаглифлозином [8].

Среди других наиболее значительных изменений после начала лечения эмпаглифлозином пациенты или лица, осуществляющие уход, отметили улучшение самочувствия, снижение частоты случаев инфекционных заболеваний, абсцессов и поражений слизистых оболочек (с соответствующим снижением интенсивности боли), быстрое заживление ран, повышение толерантности к голоданию, увеличение разнообразия продуктов питания, уменьшение выраженности диареи и проявлений воспалительных заболеваний кишечника, снижение обращаемости за медицинской помощью, прибавку массы тела [8].

Вместе с тем у 15% больных отмечено увеличение частоты гипогликемий по сравнению с периодом до начала лечения эмпаглифлозином [8]. Кроме того, у 26% больных описаны следующие нежелательные явления: увеличение массы тела ($n = 3$), кетоацидоз ($n = 1$), инфекции мочевыводящих путей ($n = 2$), бессимптомная бактериурия ($n = 1$), протеинурия ($n = 1$), гипертриглицеридемия ($n = 1$), обезвоживание ($n = 1$), усиление жажды в ночное время ($n = 2$), половая инфекция ($n = 1$), запор ($n = 1$), мышечные спазмы, озноб и боль в области почек ($n = 1$), сыпь ($n = 1$), отеки суставов пальцев рук ($n = 1$), боли в суставах

и воспаление соединительной ткани ($n = 1$), а также головокружение и нарушение сна при приеме эмпаглифлозина в сочетании с метилфенидатом ($n = 1$) [8]. Влияние ингибитора НГЛТ2 дапаглифлозина на состояние почек (орган-мишень при ГБ Ib) было изучено в исследовании М. D'Acierno и соавт. (2022) [16]. Авторы, используя экспериментальную линию мышей с индуцированным тамоксифеном (TM-G6PT^{-/-}) дефицитом G6PT, имитировавшим ГБ Ib, показали, что подавление G6PT в клетках проксимальных канальцев стимулирует активацию гексокиназы I, что увеличивает доступность реабсорбированной глюкозы для внутриклеточного метаболизма [16]. Введение мышам дапаглифлозина предотвращало накопление гликогена (за счет повышения экспрессии ингибирующей формы гликогенсинтазы) и усиливало его лизис (за счет стимуляции гликогенфосфорилазы и ее активной фосфорилированной изоформы), что способствовало регрессу гистопатологических изменений в почках и восстановлению уровней экспрессии основных функциональных маркеров проксимальных канальцев: натрийзависимого фосфатного транспортера 2B (sodium-dependent phosphate transport cotransporter 2A; NaPi2A), натрий-водородного обменника 3 (sodium-hydrogen exchanger isoform 3; NHE3), НГЛТ2, транспортера глюкозы 2 (glucose transporter 2; GLUT2) и аквапорина 1 (aquaporin 1; AQP1) [8]. Таким образом, получено подтверждение эффективности дапаглифлозина в сохранении функции почек на мышинной модели ГБ Ib. Приведенные данные могут быть использованы для обоснования применения этого ингибитора НГЛТ2 в ранних фазах клинических исследований при формировании необходимой для регистрации препарата доказательной базы [16].

В исследовании R. Resaz и соавт. (2021) на той же линии лабораторных животных (TM-G6PT^{-/-}) было показано, что отсутствие активности G6PT приводит к апоптозу нейтрофилов, снижению хемотаксиса и фагоцитарной активности, а также нарушению пролиферативного потенциала колониеобразующих единиц прогениторных клеток костного мозга в ответ на применение Г-КСФ [17]. С другой стороны, обнаружено, что у мышей, получавших дапаглифлозин, увеличивалось количество нейтрофилов, в том числе зрелых, в результате чего клетки проявляли более высокую фагоцитарную и миграционную активность, а также демонстрировали снижение апоптоза и повышение нетоза (формирование нейтрофилами внеклеточных ловушек) в ответ на добавление форбол миристат ацетата (соединение, участвующее в широком спектре клеточной активности, обладающее проапоптотическим действием), что указывает на восстановление их специфической противомикробной активности. Более того, мобилизация Ca²⁺ в нейтрофилах мышей, получавших дапаглифлозин, увеличивалась в ответ на введение N-формил-L-метионил-L-лейцилфенилаланина (мощный хемотаксический фактор полиморфноядерных лейкоцитов, активатор макрофагов), что позволяет предположить частичное восстановление гомеостаза кальция в этих клетках. Измерение 1,5AG6P подтвердило снижение концентрации этого метаболита в нейтрофилах мышей, получавших дапаглифлозин [17]. Здесь следует отметить, что хотя дапаглифлозин и имеет аналогичное эмпаглифлозину

сродство к рецептору НГЛТ2 по фармакокинетическим, фармакодинамическим и фармакологическим свойствам, но характеризуется более быстрым началом действия и более длительным периодом полувыведения [18]. Это, возможно, позволит обеспечить более эффективную коррекцию нейтропении и дисфункции нейтрофилов при ГБ Ib.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЛИФЛОЗИНОВ

Механизм действия глифлозинов обусловлен ингибированием НГЛТ2 в проксимальных канальцах почек. В результате этого происходят уменьшение реабсорбции глюкозы (около 30%) и натрия из просвета канальцев, снижение концентрации глюкозы в плазме натощак и постпрандиальной глюкозы, умеренный осмотический диурез. В отличие от других антидиабетических средств, действие глифлозинов имеет инсулинонезависимый механизм [19]. Случаи возникновения гипогликемических состояний при применении ингибиторов НГЛТ2 связывают с тем, что на фоне такой терапии возрастают продукция эндогенной глюкозы и секреция глюкагона [20]. Хотя в литературе отмечается, что риск развития гипогликемии при применении глифлозинов относительно низкий [8, 20], на это следует обращать особое внимание у пациентов с ГБ Ib, которые имеют наследственное нарушение углеводного обмена и могут быть склонны к более выраженному снижению концентрации глюкозы в крови на фоне лечения ингибиторами НГЛТ2. Необходимо отметить, что глифлозины продемонстрировали и негликемические терапевтические эффекты, такие как снижение массы тела, снижение систолического давления, кардиопротективное действие [19]. В последние годы, как уже говорилось, был показан эффект ингибиторов НГЛТ2 в отношении коррекции нейтропении и дисфункции нейтрофилов [20–22]. За последние два года разными авторами были опубликованы обнадеживающие результаты лечения эмпаглифлозином более чем 120 взрослых и детей с ГБ Ib, обобщенные в обзоре М. Касзор и соавт. [20]. В описании ряда клинических случаев показаны снижение на фоне ингибиторов НГЛТ2 частоты и выраженности поражения слизистых оболочек и кожных покровов, воспалительных заболеваний кишечника и анемии [21, 22], прекращение лечения с использованием Г-КСФ или снижение его дозы и частоты применения [23, 24], а также сообщалось об успешном применении глифлозинов при беременности у двух больных ГБ Ib [25]. Кроме того, следует отметить, что правила хранения эмпаглифлозина (препарата для перорального применения) не требуют соблюдения холодовой цепи — в отличие от Г-КСФ, что снижает логистические трудности и повышает мобильность пациентов (например, во время путешествий) и, соответственно, качество их жизни [8, 20].

БЕЗОПАСНОСТЬ ГЛИФЛОЗИНОВ

Среди неблагоприятных факторов, которые характерны для ингибиторов НГЛТ2, следует отметить риск увеличения частоты генитальных инфекций (на фоне глюкозурии), особенно при наличии в анамнезе половых инфекций и плохой гигиене [26, 27]. Также сообщалось о возможности развития гангрены Фурнье — редкой

инфекционной формы тяжелого поражения гениталий (некротизирующего фасциита промежности) [20]. В первые 3 нед применения глифлозинов возможно транзитное снижение скорости клубочковой фильтрации с последующим восстановлением и долгосрочной стабилизацией, однако у больных со сниженной функцией почек существует риск повышения креатинина, фосфора, паратиреоидного гормона в сыворотке крови, развития гиповолемии и артериальной гипотензии [19]. Как известно, при ГБ Ib отмечается поражение почек [2], к применению этой группы препаратов следует относиться с осторожностью. Также у пациентов, принимающих ингибиторы НГЛТ2, были зафиксированы случаи эугликемического кетоацидоза [28, 29]. Имеются сообщения о повышении частоты возникновения некоторых опухолей (рак мочевого пузыря, рак молочной железы) [19], в связи с чем необходимы регулярный визуализационный мониторинг печени у пациентов с ГБ Ib в отношении формирования аденом печени и контроль концентрации альфа-фетопротеина в сыворотке крови с учетом потенциального риска их малигнизации [2].

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

При всех преимуществах лечения пациентов с ГБ Ib эмпаглифлозином остается много открытых вопросов. Так, например, необходимо конкретизировать показания к началу лечения (предсимптоматическое или симптоматическое), оптимальную дозу и критерии ее подбора, сроки снижения дозы / прекращения применения Г-КСФ, критерии мониторинга эффективности, продолжить изучение безопасности эмпаглифлозина, эффективности долгосрочной терапии, включая влияние на функцию почек и предупреждение почечной недостаточности. В фокусе будущих исследований должны быть отдельные фармакогенетические и фармакокинетические факторы, влияющие на эффект лечения. Поскольку дебют заболевания приходится на первые месяцы жизни ребенка, чрезвычайно важно оценить возможность максимально раннего назначения ингибиторов НГЛТ2 в педиатрической практике. Исследования безопасности и эффективности эмпаглифлозина в настоящее время проводятся в Польше (клиническое исследование, фаза II) и Гонконге (проспективное когортное исследование) [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первые результаты исследований эффективности эмпаглифлозина показали кардинальное улучшение многих аспектов повседневной жизни как у пациентов с ГБ Ib, так и у лиц, осуществляющих уход. Однако необходимо продолжить исследования долгосрочной эффективности и безопасности глифлозинов при ГБ Ib с целью пересмотра действующих клинических рекомендаций по ведению пациентов с этой патологией.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

А.Н. Сурков — чтение лекций для компаний «ПитиСи Терапьютикс», ООО «Свикс Биофарма», «Санофи», «Астразенека», АО «Отисифарм», ООО «Опелла Хелскеа», «Леовит».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтических компаний ООО «МСД Фармасьютикалс», ООО «ФОРТ», ООО «Шайер Биотех Рус», ООО «Пфайзер Инновации», ООО «Санофи авентис групп», ООО «ЭббВи», ООО «Пьер Фабр».

Н.В. Журкова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Астразенека», «Кьези», «Нутриция».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Andrey N. Surkov — lecturing for pharmaceutical companies PTC Therapeutics, Swixx BioPharma, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, OTCPharm, Opella Healthcare, Leovit.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants and fees for scientific counseling and lecturing from pharmaceutical companies MSD Pharmaceuticals, FORT, Shire Biothec Rus LLC, Pfizer Innovations, Sanofi Aventis Group, AbbVie, Pierre Fabre.

Natalia V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Н. Сурков — сбор данных, взаимодействие с редакторами и рецензентами журнала, ответы на комментарии, внесение исправлений в рукопись, формирование окончательного варианта рукописи.

Л.С. Намазова-Баранова — формулирование идеи, основной цели исследования, общий контроль и научное руководство планированием и осуществлением научной деятельности, одобрение окончательного варианта рукописи.

А.Л. Аракелян — сбор данных, написание черновика рукописи (включая перевод).

Е.Е. Бессонов — сбор данных, написание черновика рукописи (включая перевод).

Н.В. Журкова — научное редактирование.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Andrey N. Surkov — data collection, interactions with journal's editors and reviewers, respond to comments, manuscript correction, preparation of the manuscript final version.

Leyla S. Namazova-Baranova — formulation of the idea, main objective of the study, general control and academic advising on the planning and implementation of scientific activities, approval of the manuscript final version.

Anna L. Arakelyan — data collection, writing the draft manuscript (translation included).

Evgeny E. Bessonov — data collection, writing the draft manuscript (translation included).

Natalia V. Zhurkova — scientific editing.

ORCID

А.Н. Сурков

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

А.С. 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. Gümüş E, Özen H. Glycogen storage diseases: An update. *World J Gastroenterol.* 2023;29(25):3932–3963. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i25.3932>
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н. и др. Ведение детей с гликогеновой болезнью (нозологические формы с поражением печени). Современные клинические рекомендации // *Педиатрическая фармакология.* — 2020. — Т. 17. — № 4. — С. 303–317. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2159> [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Surkov AN, et al. Management of Children with Glycogen Storage Disease (Liver Involvement Forms). Best Practice Guidelines. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2020;17(4):303–317. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2159>]
3. Sim SW, Weinstein DA, Lee YM, Jun HS. Glycogen storage disease type Ib: role of glucose-6-phosphate transporter in cell metabolism and function. *FEBS Lett.* 2020;594(1):3–18. doi: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13666>
4. Jang Y, Park TS, Park BC, et al. Aberrant glucose metabolism underlies impaired macrophage differentiation in glycogen storage disease type Ib. *FASEB J.* 2023;37(11):e23216. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.202300592RR>
5. 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.

- Glycogenesis in Children: Modern Aspects (Part I). *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2012;11(2):30–42. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.208>]
6. 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>]
 7. Dale DC, Bolyard AA, Marrero T, et al. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol.* 2019;26(1):16–21. doi: <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000474>
 8. Grünert SC, Venema A, LaFreniere J, et al. Patient-reported outcomes on empagliflozin treatment in glycogen storage disease type Ib: An international questionnaire study. *JIMD Rep.* 2023;64(3):252–258. doi: <https://doi.org/10.1002/jmd.12364>
 9. 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>

10. Pinski M, Burzynski J, Yhap M, et al. Acute myelogenous leukemia and glycogen storage disease 1b. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(9):756–758. doi: <https://doi.org/10.1097/00043426-200212000-00015>
11. Schroeder T, Hildebrandt B, Mayatepek E, et al. A patient with glycogen storage disease type 1b presenting with acute myeloid leukemia (AML) bearing monosomy 7 and translocation t(3;8) (q26;q24) after 14 years of treatment with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): a case report. *J Med Case Rep.* 2008; 2:319. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-2-319>
12. Wortmann SB, Van Hove JLK, Derks TGJ, et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type 1b with an SGLT2 inhibitor. *Blood.* 2020;136(9):1033–1043. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019004465>
13. Fortuna D, McCloskey LJ, Stickle 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>
14. Tazawa S, Yamato T, Fujikura H, et al. SLC5A9/SGLT4, a new Na⁺-dependent glucose transporter, is an essential transporter for mannose, 1,5-anhydro-D-glucitol, and fructose. *Life Sci.* 2005;76(9):1039–1050. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.10.016>
15. 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.gim.2022.04.001>
16. D'Acierno M, Resaz R, Iervolino A, et al. Dapagliflozin Prevents Kidney Glycogen Accumulation and Improves Renal Proximal Tubule Cell Functions in a Mouse Model of Glycogen Storage Disease Type 1b. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(10):1864–1875. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2021070935>
17. Resaz R, Raggi F, Segalerba D. The SGLT2-inhibitor dapagliflozin improves neutropenia and neutrophil dysfunction in a mouse model of the inherited metabolic disorder GSD1b. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;29:100813. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100813>
18. Tahara A, Takasu T, Yokono M, et al. Characterization and comparison of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacologic effects. *J Pharmacol Sci.* 2016;130(3):159–169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2016.02.003>
19. Шумилова Н.А., Павлова С.И. Глифлозины: гликемические и негликемические эффекты // *Acta medica Eurasica.* — 2019. — № 1. — С. 44–51. [Shumilova N, Pavlova S. Glyphosine Derivatives: Glycemic and Non-glycemic Effects. *Acta medica Eurasica.* 2019;(1):44–51. (In Russ).]
20. 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/jmd2.12278>
21. Makrilakis K, Barmpagianni A, Veiga-da-Cunha M. Repurposing of empagliflozin as a possible treatment for neutropenia and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type 1b: a case report. *Cureus.* 2022;14(7):e27264. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.27264>
22. 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 1b. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):218. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01503-8>
23. Bidiuk J, Gaciong ZA, 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>
24. Hexner-Erlichman 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>
25. 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/jmd2.12295>
26. Амосова М.В., Фадеев В.В. Эмпаглифлозин — новые показания к применению — поворотный момент в лечении сахарного диабета 2-го типа // *Медицинский Совет.* — 2017. — № 3. — С. 38–43. [Amosova MV, Fadeev VV. A New Indication for Empagliflozin: Turning Point in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(3):38–43. (In Russ).]
27. Alsahli M, Gerich JE. Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;133:1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.033>
28. Букатина Т.М., Казаков А.С., Вельц Н.Ю. и др. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: риск кетоацидоза // *Безопасность и риск фармакотерапии.* — 2016. — № 2. — С. 33–37. [Bukatina TM, Kazakov AS, Velts NYu, et al. Inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2: risk of ketoacidosis. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2016;(2):33–39. (In Russ).]
29. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther.* 2016;38(12):2654–2664.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.002>