

ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНИХ СТАНІВ З УРАХУВАННЯМ ЇХ ГЕТЕРОГЕННОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Тихонова Т., Барабаш Н., Солдатенко І.

Стаття присвячена проблемі диференційної діагностики станів, що супроводжуються розвитком гіпоглікемії. У клінічній практиці гіпоглікемічний синдром зазвичай пов'язується із цукровим діабетом та розглядається як несприятливий наслідок цукрознижувальної терапії, проте генез цього стану може бути різноманітним. В огляді літератури наведені можливі причини низького рівня цукру крові як ендокринного, так і неендокринного генезу, роз'яснені їх патогенетичні механізми. Наголошено на тому, що нерідко гіпоглікемічні стани залишаються недіагностованими на фоні існуючої важкої соматичної патології, в той час як саме вони можуть бути причиною погіршення самопочуття, коматозного стану, а іноді навіть смерті хворого. Серед причин гіпоглікемічних станів неендокринного генезу окреме місце посідають злоякісні пухлини, ілюстрацією чого є наведений у статті клінічний випадок із власного досвіду. Аналізуючи дану історію хвороби, слід зазначити, що не завжди діагноз, який здавався очевидним спочатку, знаходить підтвердження після всебічного обстеження хворого. Крім того, генез гіпоглікемічних нападів найчастіше не вдається встановити так швидко, як у нашому спостереженні, особливо при онкопатології, що може бути обумовлено малими розмірами злоякісного новоутворення, важкою доступністю пухлини для візуалізації при використанні інструментальних методів дослідження та іншими чинниками. В літературі описані численні діагностичні алгоритми щодо встановлення причини гіпоглікемічних станів, проте кожен з наступних алгоритмів лише доповнює попередній з урахуванням результатів нових клінічних досліджень. У статті наголошується, що чітке дотримання сучасних рекомендацій щодо ведення хворих на гіпоглікемії сприятиме не тільки своєчасному встановленню етіологічного фактору даного стану та проведенню адекватного лікування основного захворювання, а й дозволить поліпшити якість, а іноді і врятувати життя хворого.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпоглікемія, гіпоглікемічний синдром, інсулінома, злоякісна пухлина печінки

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Тихонова Тетяна Михайлівна, д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, пров. Балакірева, 5, Харків, Україна, 61103, email: tntykhonova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9196-9113>

Барабаш Надія Євгенівна, к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, пров. Балакірева, 5, Харків, Україна, 61103, email: barabash.nadezhda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2683>

Солдатенко Інна Вікторівна, к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, пров. Балакірева, 5, Харків, Україна, 61103, email: soldinna@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7454-4428>

Гіпоглікемічний синдром (грец. ὑπό – знизу + γλυκός – солодкий + αἷμα – кров), відповідно до існуючих поглядів, являє собою симптомокомплекс з розвитком вегетативних, нервових та психічних розладів, що виникає при зниженні показників глікемії нижче фізіологічного рівня [1]. Критерієм верифікації гіпоглікемії (ГГл) визнана тріада Уіппла (Whipple), яка включає клінічні прояви з нейроглікопенічною та вегетативною симптоматикою, низький рівень цукру крові під час передбачуваного гіпоглікемічного нападу і зникнення вищезазначених симптомів після корекції

глікемії [2]. У зв'язку з відсутністю жорсткої кореляції між клінічними ознаками та показниками цукру крові ГГл підрозділяють на клінічні, лабораторні та брехливі (неправдиві). «Справжня» лабораторна ГГл встановлюється за рівнем глюкози в плазмі крові нижче 2,5 ммоль/л (в цільній крові нижче, ніж 2,2 ммоль/л). Водночас, явні прояви гіпоглікемічного симптомокомплексу нерідко спостерігаються і при більшому вмісті цукру в крові, що розцінюється як «клінічна» ГГл. У випадках виявлення низьких показників глюкози крові за відсутності будь-яких клінічних ознак діагностують «брехливу»

(«неправдиву») ГГл. Такий варіант ГГл спостерігається при лейкоцитозі еритроцитозі, зокрема у хворих на лейкоз, хронічний мієлолейкоз, поліцитемію, та пояснюється зниженням рівня глюкози в цільній крові при її нормальному вмісті в плазмі [2, 3]. Слід наголосити, що будь-яка ГГл завжди є небезпечною для здоров'я, а іноді і для життя людини, та потребує негайної верифікації із застосуванням екстрених лікувальних заходів.

У клінічній практиці гіпоглікемічний синдром зазвичай пов'язується із цукровим діабетом та розглядається як несприятливий наслідок цукрознижувальної терапії [4]. Водночас, загальновідома доволі значна кількість захворювань та станів, при яких ГГл не тільки є домінуючим проявом, а й стають визначальним фактором прогнозу. Підтверджують справедливість вказаного дані спостереження за стаціонарними літніми хворими без цукрового діабету, в результаті якого було виявлено достовірно більш високу внутрішньолікарняну смертність у пацієнтів зі встановленими ГГл навіть після поправки на супутню патологію, показники недоїдання і фармакологічне лікування [5].

Загальновідомо, що важкі гіпоглікемічні стани можуть розвиватись при інсулінпродукуючих пухлинах підшлункової залози (інсуліномах). У хворих з гіпопітуїтаризмом, наднирковою та соматотропною недостатністю ГГл, що обумовлені дефіцитом гормонів – антагоністів інсуліну, є одним з основних клінічних проявів. До інших причин «недіабетичних» ГГл відносяться порушення пасажу їжі по шлунково-кишковому тракту, зокрема, після операцій на шлунку, кишечнику; важка органна недостатність (ниркова, печінкова, термінальна серцева), сепсис, вроджений дефект ферментів, які беруть участь у метаболізмі вуглеводів (галактоземія, непереносимість фруктози) [6]. Слід відзначити високу ймовірність зниження показників цукру крові з виникненням частих гіпоглікемічних реакцій у хворих з пухлинами печінки, кори наднирників, тобто, так званих, «пухлин-пасток», що виробляють інсуліноподібні фактори.

Все вищезазначене обґрунтовує надзвичайну важливість діагностичного пошуку причини виникнення ГГл при їх верифікації навіть у практично здорових осіб [7]. Так, відповідно до результатів спостереження за молодими жінками, які за відсутності цукрового діабету та інших відомих причин ГГл, вказували на регулярні епізоди гіпоглікемічних реакцій в анамнезі, дослідники наголошують на необхідності проведення ретельного обстеження даної когорти осіб щодо розуміння етіології, поведінкових реакцій та інших ризиків для здоров'я, що можуть бути пов'язані з цим погано зрозумілим станом [8]. Незважаючи на певну поширеність ідіопатичних кетотичних ГГл у дітей віком 0,5–6 років, за умов частих рецидивів та нетипових варіантів перебігу зазначених нападів також обґрунтовується важливість проведення цілеспрямованого обстеження для уточнення їх генезу [9].

Залишається також коло невирішених питань щодо реактивних (або постпрандіальних) ГГл. Як відомо, реактивні (постпрандіальні) ГГл, залежно від часу виникнення, розділяють на ранні (через 10–15 хвилин після прийому їжі) та пізні (через 3–5 годин). Основним загальним патогенетичним механізмом цих ГГл є дисбаланс між надходженням глюкози з кишечника та дією чинників, що регулюють її плазмовий рівень.

При прискореному попаданні вуглеводів в тонку кишку з наступним швидким всмоктуванням глюкози спостерігається ранній підйом секреції інсуліну, що, в свою чергу, й обумовлює розвиток ранньої аліментарної ГГл. Така ситуація є типовою для хворих після оперативних втручань на шлунку, зокрема, при демпінг-синдромі після гастректомії. За умов відсутності будь-якого патоморфологічного субстрату рання реактивна ГГл розцінюється як функціональна та пов'язується з підвищеною активністю блукаючого нерва.

Пізні постпрандіальні ГГл обумовлені затримкою ранньої фази секреції інсуліну в поєднанні з його посиленою пізньою реакцією, що, особливо після прийому їжі, багатой на вуглеводи, призводить до виникнення через 3–5 годин реактивної ГГл. Наявність епізодів такого варіанту ГГл переважною низкою дослідників

розглядається як фактор ризику розвитку цукрового діабету 2 типу [10, 11].

Попри домінуючу точку зору щодо сприятливого перебігу реактивних ГГл у літературних джерелах наводяться приклади важкої їх симптоматики аж до синкопальних станів [10].

Galati S. Y. та співавт. на підставі ретельного вивчення сучасної літератури щодо постпрандіальних ГГл визнають широку їх розповсюдженість серед «недіабетичних» хворих та наголошують, що на сьогодні з урахуванням гетерогенності зазначених станів бракує рандомізованих клінічних досліджень оптимальних методів їх діагностики та лікування. Це, на думку авторів, обумовлено відносно недавнім описом таких форм, як, наприклад, панкреатогенний гіпоглікемічний синдром, не пов'язаний з інсуліновою (noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome, NIPHS) [11].

Ятрогенні ГГл, як уже зазначалося, зазвичай пов'язуються з застосуванням інсуліну та інших антидіабетичних препаратів, а здатність інших лікарських засобів викликати зниження рівня глюкози у крові лікарями найчастіше не враховується. Тим часом, у багатьох посібниках з клінічної фармакології та інших роботах наводяться цілі групи медикаментозних препаратів, які володіють такою побічною дією, зокрема: саліцилати, антидепресанти, сульфаніламід, бета-блокатори, антигістамінні та неспецифічні протизапальні засоби, препарати літію та ін. [12]. Цілком зрозуміло, що при нинішньому постійному розширенні арсеналу фармакологічних засобів, у тому числі і комбінованих, та широкому їх впровадженні у клінічну практику вкрай важливо враховувати можливий вплив медикаментозної терапії на вуглеводний обмін.

Виникнення у хворого епізодів явних гіпоглікемічних нападів з характерною симптоматикою ставить перед лікарем завдання пошуку їх причини. При цьому можливі обставини, коли за наявності у пацієнта тяжкої, зазвичай, поліорганної патології, ГГл нерідко стають прихованими клінічними проявами основного захворювання, та, відповідно, залишаються поза увагою лікаря. Саме

тому такі «приховані» ГГл у зв'язку з відсутністю адекватної терапії можуть стати фатальними. Найчастіше подібне спостерігається при печінковій, нирковій, серцевій недостатності і сепсисі [2, 3, 13, 14].

ГГл на тлі печінкової патології виявляється найчастіше за умов масивної та швидкої деструкції приблизно 80–85 % гепатоцитів. Зазначені морфофункціональні зміни печінки призводять як до порушення глюконеогенезу, так і до виснаження печінкових запасів глікогену, та, зрештою, збільшують ризик смертності у цієї когорти пацієнтів. ГГл як причина коматозного стану може взагалі не бути розпізнаною, якщо втрата свідомості у хворого розцінюється як наслідок печінкової енцефалопатії. Вказані ситуації з розвитком гіпоглікемічних подій пов'язуються з такими ураженнями, як гострий некроз печінки, гострий вірусний гепатит, синдром Рея (Reye's syndrome). Метастатична або первинна пухлина печінки при залученні в патологічний процес значної частини печінкової тканини звичайно також може викликати ГГл, але, відповідно до сучасних поглядів, метастази в печінку рідко супроводжуються ГГл [14].

Загальновідомим є факт зменшення потреби в екзогенному інсуліні у хворих на цукровий діабет за розвитку діабетичної нефропатії, однак високу вірогідність зниження показників цукру крові до небезпечного рівня у «недіабетичних» осіб з хронічною хворобою нирок лікарі в повсякденній практиці, на жаль, часом не враховують.

Патогенетичні чинники ГГл при хронічній нирковій недостатності є доволі різноманітними та неоднорідними, що обумовлено безпосередньою участю нирок у вуглеводному обміні. З одного боку, як відомо, здорова нирка здатна до глюконеогенезу, та у деяких випадках цей процес становить до 50 % утвореної ендогенної глюкози [15]. З другого боку, в нирках синтезується інсуліназа, яка руйнує інсулін. Тобто, у хворих з хронічною нирковою недостатністю ризик розвитку ГГл значно збільшується внаслідок пригнічення глюконеогенезу, порушення деградації інсуліну у поєднанні зі зниженням його кліренсу.

Окрім того, виникнення гіпоглікемічних реакцій провокують такі фактори, як зменшення калоражу їжі, зниження метаболізму лікарських засобів, що потенціюють дію інсуліну або самі по собі мають гіпоглікемізуючу дію [16, 17]. Низкою дослідників, відповідно до їх власного досвіду зі спостереження за хворими з хронічною хворобою нирок, переконливо доведено, що ГГл у цієї групи пацієнтів є значною загрозою для їх життя [17, 18].

Важка серцева недостатність іноді також супроводжується гіпоглікемічними станами, патогенез яких залишається недостатньо вивченим. Механізми, що на сьогодні передбачаються, а саме інгібування глікогеногенезу внаслідок печінкової перевантаженості, а також виснаження запасів глікогену через зменшення споживання їжі та зниження всмоктування у шлунково-кишковому тракті, звичайно не відображають всі можливі патогенетичні ланки [17].

Прикладом розвитку фатальної «недіабетичної» ГГл на тлі поліорганної патології може служити клінічне спостереження щодо виникнення зазначеного стану у 55-річного чоловіка з хронічною хворобою нирок в анамнезі, застійною серцевою недостатністю та вперше встановленим при надходженні у відділення невідкладної медичної допомоги алкогольним цирозом. Аналізуючи цей випадок, дослідники цілком обґрунтовано вважають, що персистуюча ГГл у вказаного хворого була вторинною по відношенню до критичного захворювання, а саме через важку печінкову, ниркову та серцеву недостатність [18].

У літературних джерелах протягом останніх років з'явилися дані про певну розповсюдженість важких гіпоглікемічних нападів при онкопатології та результати досліджень з вивчення патофізіологічних основ їх розвитку [19]. Встановлено, що рецидивуюча ГГл може виникати як при доброякісних, так і злоякісних солідних пухлинах мезенхімального, епітеліального, гемопоетичного та нейроендокринного походження [20]. За наявності новоутворень патофізіологічні чинники зниження цукру крові до небезпечного рівня доволі неоднорідні. ГГл, що

пов'язані з гіперінсулінемією, спостерігаються при нейроендокринних пухлинах, зокрема, інсуліномі, або незидіобластозі. Однак у більшості випадків онкопатології етіологічним збудником гіпоглікемічних станів є не інсулін, а його структурно подібний поліпептид, соматомедин А, який також називають інсуліноподібним фактором росту II (insulin-like growth factor II, IGF-II), а власне ГГл називають ГГл неострівцевих пухлинних клітин (nonislet cell tumor hypoglycemia, NICTH) [19, 21]. Інші речовини, що утворюються пухлиною та включають антитіла до рецепторів інсуліну та різні цитокіни (фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкін-1 та -6), також сприяють зсувам метаболізму глюкози. Нарешті, ГГл може бути безпосередньо пов'язана із зростанням новоутворення та відповідним руйнуванням печінки або наднирників внаслідок пухлинної інфільтрації. Низкою дослідників також обґрунтовується необхідність за розвитку онкопатології враховувати інші потенційні причини ГГл, не опускаючи рідкісних [19, 20, 21].

Як приклад NICTH доцільно навести історію хвороби 74-річного чоловіка з восьмирічною тривалістю метастатичного саркоматоїдного раку легенів після перенесеної лобектомії та курсу променевої терапії. Розвиток метастатичного процесу супроводжувався виникненням у пацієнта важких рецидивуючих гіпоглікемічних нападів, що були підтвержені лабораторно, з подальшими відповідними порушеннями психічного стану. В результаті обстеження були виявлені низькі показники IGF-I, IGF-II, гормону росту, С-пептиду та інсуліну. На підставі отриманих даних у хворого діагностовано NICTH. Автори вважають, що NICTH виникають найчастіше при метастатичних пухлинах мезенхіми та радикальним їх лікуванням є резекція пухлини. У випадках неоперабельних утворень застосовують глюкокортикоїди або рекомбінантний гормон росту людини (rGH), які підтримують еуглікемію, у разі надзвичайної ситуації пропонується введення глюкагону [22].

Власний клінічний досвід також дозволяє навести приклад розвитку важких гіпоглікемічних станів на тлі онкопатології.

Хвора К., 25 років, поступила у стаціонар зі скаргами на напади, що проявлялися загальною пітливістю, відчуттям голоду та проходили після прийому солодкої їжі. Зазначені напади періодично супроводжувалися втратою свідомості. Хвора відзначала також збільшення ваги на 10 кг протягом місяця.

З анамнезу відомо, що напади з'явилися за місяць до надходження у стаціонар після перенесеного стресу. Вперше хвора була госпіталізована в ургентному порядку за місцем проживання у зв'язку з втратою свідомості (чоловік не зміг розбудити жінку вранці), тоді ж вперше був виявлений низький рівень глікемії (цифри пацієнтка вказати не могла), внаслідок внутрішньовенного введення глюкози свідомість відновилася. Після виписки зі стаціонару протягом наступних двох тижнів в ранні ранкові години повторно розвивалися гіпоглікемічні коми, у зв'язку з чим в подальшому хвора вночі прокидалася по дзвінку будильника для «профілактичного» прийому їжі. Теперішня госпіталізація була пов'язана з необхідністю уточнення діагнозу та визначення тактики лікування.

При надходженні до стаціонару хвора у свідомості, шкіра та видимі слизові оболонки звичайного кольору. Пацієнтка нормостенічної тілобудови, дещо збільшеного харчування. Зріст 174 см, вага 80 кг, індекс маси тіла 26,4 кг/м². Аускультативно над легеньми везикулярне дихання, частота дихальних рухів 15 за хвилину. Тони серця гучні, діяльність ритмічна, частота серцевих скорочень 76 за хвилину, артеріальний тиск 120/70 мм рт. ст. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка біля краю реберної дуги, безболісна. Стул регулярний, оформлений. Діурез до 2 л за добу.

Результати лабораторно-інструментального обстеження свідчили про відсутність будь-яких патологічних зсувів у клінічному аналізі крові, ліпідогамі, коагулограмі. В межах референтних значень також визначалися показники кальцію (загального та іонізованого), фосфору крові, активність печінкових трансаміназ. Водночас у динаміці спостереження у хворої рівні глікемії виявлялися від 1,54 ммоль/л до 4,45 ммоль/л у поєднанні з транзиторною

ацетонурією. Анамнез захворювання, вкрай низькі показники глікемії у сполученні з виявленою гіперінсулінемією (31,05 ммоль/л) та підвищеним рівнем С-пептиду (5,6 ммоль/л) дозволили запідозрити інсуліному. Для підтвердження її наявності хворій проведено комп'ютерну томографію черевної порожнини з контрастуванням, в результаті якої пухлини підшлункової залози візуалізовано не було, проте виявлено багатоголишкове ураження печінки (більш ймовірно метастатичного характеру).

Протягом короткочасного перебування хворої у стаціонарі відзначалося прогресування захворювання зі значним погіршенням стану хворої: наростання частоти тяжких ГГл з миттєвою втратою свідомості, падіння цукру крові нижче 1 ммоль/л (до 0,74 ммоль/л), неможливість утримати задовільний рівень глікемії підвищеним вмістом вуглеводів в їжі, а також внутрішньовенним введенням 40 % розчину глюкози (на тлі останнього спостерігалось короткочасне підвищення цукру крові з подальшим падінням нижче вихідного рівня). Враховуючи рекомендації по веденню хворих з гіпоглікемічними станами та досвід роботи з ендокринними хворими, також використовувалися октреотид підшкірно (до 0,5 мг на добу) та дексаметазон (до 16 мг на добу), проте ефективність даних заходів була недостатньою для тривалої підтримки нормоглікемії.

У зв'язку з виявленими при комп'ютерній томографії змінами в печінці пацієнтка була консультована онкологом, який підтвердив наявність пухлинного ураження печінки (ймовірніше за все, гепатоцелюлярної карциноми). З огляду на клінічну картину захворювання, дані обстеження, висновки онколога, у хворої діагностовано гіпоглікемічний синдром внаслідок пухлинного ураження печінки. Пацієнтці було рекомендовано проведення біопсії печінки для верифікації діагнозу та подальше лікування в онколога.

Особливістю даного випадку є розвиток частих важких ГГл, які стали першим та основним проявом злоякісного ураження печінки вже ймовірно на стадії метастазування. Відсутність в анамнезі

пацієнтки будь-яких відомостей щодо застосування цукрознижувальних засобів визначило першочерговий напрямок діагностичного пошуку. Однак замість передбачуваної інсуліноми за результатами КТ черевної порожнини у молодій жінки було виявлено багатоголище ураження печінки.

Слід наголосити, що генез гіпоглікемічних нападів найчастіше не вдається встановити так швидко, як у нашому спостереженні, особливо при онкопатології. Зазначене може бути обумовлено розмірами злоякісного утворення, доступністю пухлини для візуалізації при використанні інстру-

ментальних методів дослідження та іншими чинниками.

Труднощі щодо встановлення першопричини гіпоглікемічних станів зумовили необхідність розробки відповідних діагностичних алгоритмів. Незважаючи на їх численність, кожен з наступних алгоритмів лише доповнює попередній з урахуванням отриманих результатів досліджень [23, 24]. Чітке дотримання сучасних рекомендацій сприятиме не тільки своєчасному встановленню етіологічного фактору гіпоглікемії та проведенню адекватного лікування основного захворювання, а й дозволить поліпшити якість, а іноді і врятувати життя хворого.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Маньковский Б. Н. Гипогликемический синдром: этиологические факторы, алгоритм диагностики и лечения / Б. Н. Маньковский // *Therapia. Украинский медицинский вестник*. – 2007. – № 1 (11). – С. 26–28.
2. Королев В. А. Оценка риска гипогликемии в клинике внутренних болезней / В. А. Королев // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2011. – № 2 – С. 44–48.
3. Королев В. А. Гипогликемия в клинике интенсивной терапии / В. А. Королев, А. И. Салтанов // *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаява*. – 2009. – Том 10, № 4. – С. 42–47.
4. Morales J. Hypoglycemia // J. Morales, D. Schneider // *Am J Med*. – 2014. – Vol. 127 (Suppl 10). – P. S17–S24. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.004
5. Incidence and prognostic significance of hypoglycemia in hospitalized non-diabetic elderly patients / E. Mannucci, M. Monami, M. Mannucci [et al.] // *Aging Clin Exp Res*. – 2006. – Vol. 18, № 5. – P. 446–451. doi: 10.1007/bf03324842
6. Wilson V. Non-diabetic hypoglycaemia: causes and pathophysiology / V. Wilson // *Nurs Stand*. – 2011. – Vol. 25, № 46. – P. 35–39. doi: 10.7748/ns.25.46.35.s49
7. Alkén J. Effect of fasting on young adults who have symptoms of hypoglycemia in the absence of frequent meals / J. Alkén, E. Petriczko, C. Marcus // *Eur J Clin Nutr*. – 2008. – Vol. 62. – P. 721–726. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602785>
8. Mongraw-Chaffin M. Hypoglycemic symptoms in the absence of diabetes: Pilot evidence of clinical hypoglycemia in young women / M. Mongraw-Chaffin, D. P. Beavers, D. A. McClain // *J Clin Transl Endocrinol*. – 2019. – Jul 24;18:100202. doi: 10.1016/j.jcte.2019.100202.
9. Kaplowitz P. Clinical and laboratory characteristics and follow up of 62 cases of ketotic hypoglycemia: a retrospective study / P. Kaplowitz, H. Sekizkardes // *Int J Pediatr Endocrinol*. – 2019. – Vol. 3. <https://doi.org/10.1186/s13633-019-0066-9>
10. Чайченко Т. В. Постпрандиальный гипогликемический синдром / Т. В. Чайченко // *Здоров'я дитини*. – 2017. – Том 12, № 2.1. – С. 273–278. DOI: 10.22141/2224-0551.12.2.1.2017.100992
11. Galati S. Approach to the patient with postprandial hypoglycemia / S. Galati, E. J. Rayfield // *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. – 2014. – Vol. 20, №. 4. – P. 331–340. <https://doi.org/10.4158/EP13132.RA>
12. Доскина Е. В. Пациент с гипогликемией на приеме врача общей практики / Е. В. Доскина // *Медицинский совет*. – 2016. – № 5. – С. 108–112. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-05-108-112>
13. A retrospective study on epidemiology of hypoglycemia in Emergency Department // J. G. Kumar, K. P. Abhilash, R. P. Saya [et al.] // *Indian J Endocrinol Metab*. – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 119–124. doi: 10.4103/2230-8210.195993

14. Desimone M. E, Weinstock R. S. Non-Diabetic Hypoglycemia. [Updated 2017 Sep 23]. In: Feingold K. R, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK355894/>
15. Renal Gluconeogenesis / J. E. Gerich, C. Meyer, H. J. Woerle, M. Stumvoll // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24, № 2. – P. 382–391. DOI: 10.2337/10.2337/diacare.24.2.382
16. De Boer I. H. The kidney's role in systemic metabolism – still much to learn / I. H. de Boer, K. M. Utzschneider // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2017. – Vol. 32, Is. 4. – P. 588–590. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx027>
17. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease / M. F. Moen, M. Zhan, V. D. Hsu [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2009. – Vol. 4, № 6. – P. 1121–1127. doi:10.2215/CJN.00800209
18. Toor A. Critical Illness Associated Fatal Hypoglycemia in a Nondiabetic Male / A. Toor, A. Toor, M. Krishnamurthy // *Case Rep Crit Care*. -2019:4790320. doi:10.1155/2019/4790320
19. Hypoglycemia as a Symptom of Neoplastic Disease, with a focus on Insulin-like Growth Factors Producing Tumors / J. Schovaneck, L. Cibickova, F. Ctvrtlik [et al.] // *J Cancer*. – 2019. – Vol. 10, № 26. – P. 6475–6480. doi: 10.7150/jca.30472.
20. Kittah N. E. Management of endocrine disease: Pathogenesis and management of hypoglycemia / N.E. Kittah, A. Vella // *Eur J Endocrinol*. – 2017. – Vol. 177, № 1. – P. R37–R47. doi: 10.1530/EJE-16-1062.
21. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases // J. W. de Groot, B. Rikhof, J. van Doorn [et al.] // *Endocr Relat Cancer*. – 2007. – Vol. 14, № 4. – P. 979–993. doi: 10.1677/ERC-07-0161.
22. Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia: A Rare Cause of Hypoglycemia in Pulmonary Sarcomatoid Cancer / T. B. Legare, O. Hamilton, S. Dhannoon [et al.] // *Cureus*. – 2017. – Vol. 9, № 12. – P. e1972. doi: 10.7759/cureus.1972
23. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / P. E. Cryer, L. Axelrod, A. B. Grossman [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2009. – Vol. 94, № 3. – P. 709–728. doi: 10.1210/jc.2008-1410
24. Martens P. Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia / P. Martens, J. Tits // *Eur J Intern Med*. – 2014. – Vol. 25, № 5. – P. 415–421. doi: 10.1016/j.ejim.2014.02.011

REFERENCES

1. Man'kovskiy, B. (2007) Gipoglikemicheskiiy sindrom: etiologicheskiye faktory, algoritm diagnostiki i lecheniya. *Therapia. Ukrainskiy meditsinskiy vestnik*. 1 (11), 26–28 [in Russian].
2. Korolev, V. (2011) Otsenka riska gipoglikemii v klinike vnutrennikh bolezney. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2, 44–48 [in Russian].
3. Korolev, V., Saltanov A. (2009) Hypohlykemyya v klynyke yntensyvnoy terapyi. *Ukrayins'kyy zhurnal ekstremal'noyi medytsyny imeni H. O. Mozhayeva*. 10 (4), 42–47 [in Russian].
4. Morales, J., Schneider D. (2014) Hypoglycemia. *Am J Med*, 127 (Suppl 10), S17–S24. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.07.004
5. Mannucci, E., Monami, M., Mannucci, M., Chiasserini, V., Nocoletti, P., Gabbani, L., Giglioli, L., Masotti, G, Marchionni, N. (2006) Incidence and prognostic significance of hypoglycemia in hospitalized non-diabetic elderly patients. *Aging Clin Exp Res*. 18 (5), 446–451. DOI: 10.1007/bf03324842
6. Wilson, V. (2011) Non-diabetic hypoglycaemia: causes and pathophysiology. *Nurs Stand*. 25 (46), 35–39. DOI: 10.7748/ns.25.46.35.s49
7. Alkén, J., Petriczko, E., Marcus, C. (2008) Effect of fasting on young adults who have symptoms of hypoglycemia in the absence of frequent meals. *Eur J Clin Nutr*, 62, 721–726. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602785
8. Mongraw-Chaffin, M., Beavers, D. P., McClain, D. A. (2019) Hypoglycemic symptoms in the absence of diabetes: Pilot evidence of clinical hypoglycemia in young women. *J Clin Transl Endocrinol*, Jul 24;18, 100202. DOI: 10.1016/j.jcte.2019.100202
9. Kaplowitz, P., Sekizkardes, H. (2019) Clinical and laboratory characteristics and follow up of 62 cases of ketotic hypoglycemia: a retrospective study. *Int J Pediatr Endocrinol*, 3. DOI: 10.1186/s13633-019-0066-9
10. Chaychenko, T. (2017) Postprandial'nyy gipoglikemicheskiiy sindrom *Zdorov'ya ditini*, 12 (2.1), 273–278.
11. Galati, S., Rayfield E. J. (2014) Approach to the patient with postprandial hypoglycemia. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 20 (4), 331–340. DOI: 10.4158/EP13132.RA
12. Doskina, Ye. (2016) Patsiyent s gipoglikemiyey na priyeme vracha obshchey praktiki. *Meditsinskiy sove.*, 5, 108–112. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-05-108-112

13. Kumar, J. G., Abhilash, K. P., Saya, R. P., Tadipaneni, N., Bose, J. M. (2017) A retrospective study on epidemiology of hypoglycemia in Emergency Department. *Indian J Endocrinol Metab*, 21 (1), 119–124. DOI: 10.4103/2230-8210.195993
14. Desimone, M. E., Weinstock, R. S. (Updated 2017) Non-Diabetic Hypoglycemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK355894/>
15. Gerich, J. E., Meyer, C., Woerle, H. J., Stumvoll, M. (2001) Renal Gluconeogenesis. *Diabetes Care*, 24 (2), 382–391. DOI: 10.2337/diacare.24.2.382
16. De Boer, I. H., Utzschneider, K. M. (2017) The kidney's role in systemic metabolism - still much to learn. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32 (4), 588–590. DOI: 10.1093/ndt/gfx027
17. Moen, M. F., Zhan, M., Hsu, V. D., Walker, L. D., Einhorn, L. M., Seliger, S. L., Fink, J. C. (2009) Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 4 (6), 1121–1127. DOI: 10.2215/CJN.00800209
18. Toor, A., Toor, A., Krishnamurthy, M. (2019) Critical Illness Associated Fatal Hypoglycemia in a Nondiabetic Male. *Case Rep Crit Care*, 4790320. DOI: 10.1155/2019/4790320
19. Schovaneck, J., Cibickova, L., Ctvrtlik, F., Tudos, Z., Karasek, D., Iacobone, M., Frysak, Z. (2019) Hypoglycemia as a Symptom of Neoplastic Disease, with a focus on Insulin-like Growth Factors Producing Tumors. *J Cancer*, 10 (26), 6475–6480. DOI: 10.7150/jca.30472
20. Kittah, N. E., Vella, A. (2017) Management of endocrine disease: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*, 177 (1), 37–47. DOI: 10.1530/EJE-16-1062
21. De Groot, J. W., Rikhof, B., van Doorn, J., Bilo, H. J., Alleman, M. A., Honkoop, A. H., van der Graaf, W. T. (2007) Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer*, 14 (4), 979–993. DOI: 10.1677/ERC-07-0161
22. Legare, T. B., Hamilton, O., Dhannoon, S., Ali, S. (2017) Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia: A Rare Cause of Hypoglycemia in Pulmonary Sarcomatoid Cancer. *Cureus*, 9 (12), e1972. DOI: 10.7759/cureus.1972
23. Cryer, P. E., Axelrod, L., Grossman, A. B., Heller, S. R., Montori, V. M., Seaquist, E. R., Service, F. J. (2009) Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 94 (3), 709–728. DOI: 10.1210/jc.2008-1410
24. Martens, P., Tits, J. (2014) Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia. *Eur J Intern Med*, 25 (5), 415–421. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.02.011

DIFFERENTIATION OF HYPOGLYCEMIC STATES ACCORDING TO THEIR HETEROGENEITY (review and personal observation)

Tykhonova T., Barabash N., Soldatenko I.

The article is dedicated to the problems of differentiated diagnostics of conditions, which are accompanied by the development of hypoglycemia. In clinical practice hypoglycemic syndrome usually associated with diabetes mellitus and considered as consequences of hypoglycemic treatment but causes of this conditions can be different. In the review possible causes of low blood sugar of endocrine and non-endocrine genesis are discussed, their pathogenetic mechanisms are explained. It is emphasized that often hypoglycemic states remain undiagnosed on the background of existing severe somatic pathology, while they can be the cause of deterioration, coma, and sometimes even death of the patient. Among the causes of hypoglycemic states of non-endocrine origin, malignant tumors occupy a special place, as illustrated by the clinical case from personal experience presented in the article. Analyzing this medical history, it should be noted that not always the diagnosis, which seemed obvious at first, is confirmed after a thorough examination of the patient. In addition, the genesis of hypoglycemic seizures often cannot be established as quickly as in our clinical case, especially in oncologic pathology. It may be due to the small size of the malignancy, difficult availability of the tumor for imaging by instrumental methods and other factors. Numerous diagnostic algorithms for determining the cause of hypoglycemic states have been described in the literature, but each of the following algorithms only complements the previous one, taking into account the results of new clinical trials. The article emphasizes that strict adherence to modern guidelines for the management of patients with hypoglycemia will not only promote the timely establishment of the etiological factor of this condition and adequate treatment of the underlying disease, but also improve the quality and sometimes save the patient's life.

KEY WORDS: hypoglycemia, hypoglycemic syndrome, insulinoma, malignant liver tumor

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tykhonova Tetiana, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 5, lane Balakireva, Kharkiv, Ukraine, 61103, e-mail: tmytkhonova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9196-9113>

Barabash Nadiya, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 5, lane Balakireva, Kharkiv, Ukraine, 61103, e-mail: barabash.nadezhda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2683>

Soldatenko Inna, MD, PhD, V. N. Karazin Kharkiv National University, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, School of Medicine, 5, lane Balakireva, Kharkiv, Ukraine, 61103, e-mail: soldinna@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7454-4428>

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ С УЧЕТОМ ИХ ГЕТЕРОГЕННОСТИ (обзор литературы и собственное наблюдение)

Тихонова Т., Барабаш Н., Солдатенко И.

Статья посвящена проблеме дифференциальной диагностики состояний, сопровождающихся развитием гипогликемии. В клинической практике гипогликемический синдром обычно связывают с сахарным диабетом и рассматривают как неблагоприятное последствие сахароснижающей терапии, однако генез этого состояния может быть разнообразным. В обзоре литературы приведены возможные причины низкого уровня сахара крови как эндокринного, так и неэндокринного генеза, разъяснены их патогенетические механизмы. Отмечено, что нередко гипогликемические состояния остаются недиагностированными на фоне существующей тяжелой соматической патологии, в то время как они могут быть причиной ухудшения самочувствия, коматозного состояния, а иногда даже смерти больного. Среди причин гипогликемических состояний неэндокринного генеза отдельное место занимают злокачественные опухоли, иллюстрацией чего является приведенный в статье клинический случай из собственного опыта. Анализируя данную историю болезни, следует отметить, что не всегда диагноз, который казался очевидным сначала, находит подтверждение после всестороннего обследования больного. Кроме того, генез гипогликемических приступов чаще всего не удается установить так быстро, как в нашем наблюдении, особенно при онкопатологии, что может быть обусловлено малыми размерами злокачественного новообразования, труднодоступностью опухоли для визуализации при использовании инструментальных методов исследования и другими факторами. В литературе описаны многочисленные диагностические алгоритмы по установлению причины гипогликемических состояний, однако каждый из последующих алгоритмов лишь дополняет предыдущий с учетом результатов новых клинических исследований. В статье отмечается, что четкое соблюдение современных рекомендаций по ведению больных гипогликемией будет способствовать не только своевременному установлению этиологического фактора данного состояния и проведению адекватного лечения основного заболевания, но и позволит улучшить качество, а иногда и спасти жизнь больного.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогликемия, гипогликемический синдром, инсулинома, злокачественная опухоль печени

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тихонова Татьяна Михайловна, д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пер. Балакирева, 5, Харьков, Украина, 61103, e-mail: tmytkhonova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9196-9113>

Барабаш Надежда Евгеньевна, к.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пер. Балакирева, 5, Харьков, Украина, 61103, тел. 0661874623, e-mail: barabash.nadezhda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2683>

Солдатенко Инна Викторовна, к.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пер. Балакирева, 5, Харьков, Украина, 61103, e-mail: soldinna@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7454-4428>