

Клинический случай искусственной гипогликемии

М.Ю. Юкина✉, ORCID: 0000-0002-8771-8300, e-mail: kuronova@yandex.ru
Н.Ф. Нуралиева, ORCID: 0000-0001-6876-3336, e-mail: nnurana@yandex.ru
Е.А. Трошина, ORCID: 0000-0002-8520-8702, e-mail: troshina@inbox.ru
В.А. Иоутси, ORCID: 0000-0001-9002-1662, e-mail: vitalik_org@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Гипогликемический синдром (ГГС) – это значительное снижение глюкозы в крови, проявляющееся неврологическими симптомами и купирующееся введением глюкозы. Среди многочисленных причин ГГС особое место занимает искусственный ГГС как один из вариантов синдрома Мюнхгаузена. Гипогликемия в таких случаях достигается намеренным введением сахароснижающих лекарственных средств. Наиболее часто используются производные сульфонилмочевины, которые являются доступными, недорогими и легальными медикаментами. Ключевую роль в диагностике искусственного ГГС играет тесное сотрудничество клиницистов с лабораторной службой. Так как результаты биохимического и гормонального анализов на фоне гипогликемии при приеме пероральных сахароснижающих препаратов и панкреатогенном ГГС идентичны, проведение дифференциальной диагностики данных состояний возможно только при обнаружении субстанций секреторного инсулина в крови (или моче).

В России исследование пероральных сахароснижающих лекарственных препаратов при подозрении на их искусственный прием не внедрено. Искусственный ГГС, как правило, является диагнозом исключения, и его подтверждение зачастую основано на обнаружении медикаментов среди личных вещей больного, что представляет значительную сложность с учетом норм этики. Однако с 2018 г. в нашем центре при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) проводится исследование субстанций 7 пероральных сахароснижающих препаратов в крови пациентов с гиперинсулинемическим ГГС: глибенкламида, гликвидона, гликлазида, глимепирида, глипизида, натеглинида и репаглинида. В данной статье представлен клинический случай приема пациентом без сахарного диабета глибенкламида и детектирование данного препарата с помощью ВЭЖХ-МС/МС.

Ключевые слова: синдром Мюнхгаузена, искусственная гипогликемия, высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией

Для цитирования: Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Иоутси В.А. Клинический случай искусственной гипогликемии. *Медицинский совет*. 2020;(7):130–136. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-130-136.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of factitious hypoglycemia

Marina Yu. Yukina✉, ORCID: 0000-0002-8771-8300, e-mail: kuronova@yandex.ru
Nurana F. Nuralieva, ORCID: 0000-0001-6876-3336, e-mail: nnurana@yandex.ru
Ekaterina A. Troshina, ORCID: 0000-0002-8520-8702, e-mail: troshina@inbox.ru
Vitaliy A. Ioutsi, ORCID: 0000-0001-9002-1662, e-mail: vitalik_org@mail.ru

National Medical Research Center of Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Hypoglycemic syndrome (HGS) is a significant decrease glucose in blood, manifested by neurological symptoms, and stopped by the introduction of glucose. Among the many causes of HGS the special place is taken by the factitious hypoglycemia, as one of the variants of Munchausen syndrome. Hypoglycemia in such cases is achieved by the intentional introduction of hypoglycemic drugs. The most commonly used medications are sulfonylurea derivatives, which are affordable, inexpensive and legal. The close collaboration of clinicians with the laboratory service plays a key role in the diagnosis of factitious hypoglycemia. Since the results of biochemical and hormonal analyzes in patients with hypoglycemia due to reception of oral hypoglycemic medications and pancreatogenous HGS are identical, the only way to differentiate these conditions is by detection of insulin secretagogue substances in the blood (or urine).

The determination of oral hypoglycemic medications in cases of suspicion of artificial reception is not implemented in Russia. Factitious hypoglycemia in most cases is the diagnosis of exclusion, and its confirmation is often based on detection of medications among the personal effects of patient. This is a significant difficulty given the ethical standards. However, since 2018 we conduct in our Centre the determination of 7 oral hypoglycemic medications (glibenclamide, gliquidone, gliclazide, glimepiride, glipizide, nateglinide and repaglinide) in patient's blood using the liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC-MS). This article presents a clinical case of a patient without diabetes mellitus taking glibenclamide and detection of this drug using highly selective LC-MS.

Keywords: Munchausen syndrome, factitious hypoglycemia, highly selective liquid chromatography-tandem mass spectrometry

For citation: Yukina M.Yu., Nuralieva N.F., Troshina E.A., Ioutsi V.A. Clinical case of factitious hypoglycemia. *Medical Council*. 2020;(7):130–136. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-130-136.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Мюнхгаузена впервые упоминается в 1951 г. и является собирательным термином, объединяющим артифициальные заболевания. Данный синдром диагностируют в случае, если пациент умышленно производит или симулирует симптомы определенной патологии с целью признания его больным окружающими.

Синдром Мюнхгаузена характеризуется высокой распространенностью (0,6–1,3% случаев от общего числа госпитализаций), а обследование таких больных ассоциировано со значительными финансовыми затратами [1].

Артифициальные заболевания встречаются в практике врача любой специальности, в том числе эндокринолога [1]. Так, одной из форм синдрома Мюнхгаузена является введение сахароснижающих лекарственных средств с целью симуляции гипогликемического синдрома (ГГС) [2] – симптомокомплекса, развивающегося вследствие дисбаланса в системе поддержания уровня глюкозы крови с развитием гипогликемии и купирующегося введением глюкозы. Этиология ГГС весьма многообразна. Наиболее частой причиной ГГС, с которой сталкивается эндокринолог, – это инсулинпродуцирующая опухоль поджелудочной железы. Нередки случаи аутоиммунной и неостровковой опухолевой гипогликемии, а также у пациентов после хирургических вмешательств на желудке и двенадцатиперстной кишке [3].

По данным Nirantharakumar K. et al. [4], на долю артифициального ГГС приходится 10,8% от всех причин ГГС. С целью симуляции заболевания могут применяться как пероральные сахароснижающие препараты (из группы сульфонилмочевины и глинидов), так и инсулин. Важно отметить, что случаи симуляции ГГС описаны как у пациентов с сахарным диабетом (СД), так и у лиц без данного заболевания [2, 5, 6].

Как правило, артифициальный ГГС встречается в возрасте 20–60 лет, чаще у женщин [2]. При этом введение сахароснижающих препаратов производится не только с целью получения статуса больного и привлечения внимания, но и в связи с желанием испытать эйфорию (эйфорический «гипогликемический прилив») [7] или суицидальными намерениями [2]. Наиболее часто используются производные сульфонилмочевины, которые являются доступными, недорогими и легальными медикаментами. Показано, что артифициальный ГГС чаще встречается среди медицинских работников. Это обусловлено высоким уровнем эмоционального стресса, быстрым доступом к лекарственным средствам и уверенностью в том, что могут быстро предотвратить негативные последствия для своего организма, связанные с острой интоксикацией сахароснижающими препаратами. Также к группе риска относятся члены семьи медицинского работника, подростки с СД 1-го типа, которые могут использовать препараты инсулина [7], и родственники больных с СД [2, 5].

Для артифициального ГГС характерна атипичная клиническая картина: тяжелые эпизоды гипогликемии [8], развивающиеся в произвольное время вне зависимости от приема пищи (в отличие от эндогенного гиперинсулинизма) [1], и длительные периоды «ремиссии» без типичных приступов [8]. Ключевую роль в диагностике данного состояния играет тесное сотрудничество клиницистов с лабораторной службой [1]. Критерии диагностики, утвержденные Endocrine Society, представлены в *табл. 1*.

Как видно из *табл. 1*, результаты биохимического и гормонального анализов на фоне гипогликемии при приеме пероральных сахароснижающих препаратов и панкреатогенном ГГС идентичны (*диагностика ГГС вследствие экзогенного введения инсулина будет подробно обсуждена в отдельной публикации*). В связи с чем про-

● **Таблица 1.** Критерии диагностики артифициального и панкреатогенного ГГС (вследствие инсулиномы, незидиобластома, бариатрических операций) [9, адапт. авт.]

● **Table 1.** Criteria for the diagnosis of factitious and pancreatogenous HGS (due to insulinoma, neoclinosis, bariatric operations) [9]. Adapted by the authors

| | Артифициальный ГГС | | Панкреатогенный ГГС |
|---|--|------------------------------|---------------------|
| | Прием пероральных сахароснижающих препаратов | Экзогенное введение инсулина | |
| Глюкоза, ммоль/л | <3 | <3 | <3 |
| Инсулин, мкЕ/мл | ≥3 | >>3* | ≥3 |
| С-пептид, нг/мл | ≥0,6 | <0,6 | ≥0,6 |
| Проинсулин, пмоль/л | ≥5 | <5 | ≥5 |
| β-гидроксibuтират, ммоль/л | ≤2,7 | ≤2,7 | ≤2,7 |
| Изменение уровня глюкозы после введения глюкагона, ммоль/л | >1,4 | >1,4 | >1,4 |
| Субстанции пероральных гипогликемических препаратов в крови | Да | Нет | Нет |
| Антитела к инсулину, Ед/мл | ≤10 | ≤10 или >10 | ≤10 |

*Зависит от метода определения инсулина, в некоторых случаях фиксируется гипоинсулинемия.

ведение дифференциальной диагностики данных состояний возможно только при обнаружении субстанций секреторагого инсулина в крови (или моче) [7, 10].

Лекарственные средства из класса производных сульфонилмочевины назначаются больным СД 2-го типа с 50-х годов прошлого столетия [11, 12]. К препаратам первого поколения относятся: толбутамид, хлорпропамид, ацетогексамид и толазамид [12], второго – гликвидон, гликлазид, глипизид, глибенкламид, третьего – глимепирид [13]. Лекарственные средства из класса глинидов вышли на фармацевтический рынок с 1997 г., когда для лечения СД2 был одобрен репаглинид (а в 2000 г. – натеглинид) [12].

По мере появления новых лекарственных средств совершенствовались и методы их скрининга, которые позволяют определять не только препараты сульфонилмочевины первого поколения, но и препараты второго поколения и глиниды [14]. Большинство методов основано на высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым детектором, детектором с диодной матрицей или флуоресцентным детектором после дериватизации¹. Также была предложена мицеллярная электрокинетическая капиллярная хроматография для выявления препаратов сульфонилмочевины в моче. Перечисленные методы характеризуются низкой селективностью, что может приводить к ложноположительным результатам. Наиболее высокая селективность и чувствительность достигается при применении высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) [15], которая позволяет идентифицировать и количественно охарактеризовать все препараты сульфонилмочевины (как первого, так и второго поколения) и глинидов в биологической жидкости [10, 15–17].

Данный метод с применением масс-спектрометра с ионной ловушкой в комбинации с поиском в библиотеке масс-спектров успешно применен у пациентов с синдромом Мюнхгаузена Hoizey G. et al. в 2005 г. [15]. Авторы определяли 8 препаратов (глибенкламид, глипизид, гликлазид, глиборнурид, глимепирид, карбутамид, хлорпропамид и толбутамид) у 134 пациентов с ГГС неясной этиологии, при этом положительный результат был выявлен у 9 больных. Также необходимо отметить, что ученые добились точного количественного определения препаратов сульфонилмочевины в плазме в режиме полного сканирования [15].

Порог обнаружения ВЭЖХ-МС/МС составляет ниже 1 нг/мл, что позволяет выявлять препараты и определять их концентрацию в диапазоне от суб- до супратерапевтических доз. Анализ должен включать как можно более широкий спектр секреторагогов инсулина. Забор образцов крови для исследования желателно проводить на фоне гипогликемии или как можно раньше после очередного приступа, так как препараты быстро (в течение 12–24 часов) элиминируются из крови после однократного приема [10]. Исследование пероральных сахароснижающих препара-

тов также возможно проводить и в крови трупа, чтобы доказать их искусственный прием при жизни с суицидальными намерениями (исследование уровня глюкозы в таких случаях не проводится в связи с особенностями ее метаболизма после смерти) [2, 18].

При обнаружении субстанций лекарственных средств следует обсудить результат анализа с пациентом, а также обеспечить ему адекватную психиатрическую помощь [2]. Необходимо учитывать вероятность и так называемого делегированного синдрома Мюнхгаузена в педиатрической практике при симуляции заболевания у детей их попечителями, как правило, матерями [1]. По данным Giurgea I. et al. [8], подобные случаи встречаются менее чем в 1% всех случаев гиперинсулинемической гипогликемии. Авторы сообщили о делегированном синдроме Мюнхгаузена у детей 8 и 3 лет, который был диагностирован только после выполнения им парциальной панкреатэктомии (предполагалось наличие инсулиномы неуточненной локализации у первого ребенка и врожденного гиперинсулинизма – у второго). Гистологическая картина удаленного материала у обоих детей соответствовала нормальной ткани поджелудочной железы. В обоих случаях после выполнения оперативного вмешательства отмечался период «ремиссии» длительностью в несколько дней с последующим «рецидивом».

В первом случае несвоевременная диагностика была обусловлена отсутствием скрининга на субстанции пероральных сахароснижающих препаратов (по данным авторов, метод выявления медикаментов еще не был внедрен в клиническую практику) [8]. Кроме того, важно отметить, что в настоящее время при подозрении на инсулиному, при отсутствии топического диагноза проведение «слепого» оперативного вмешательства не рекомендовано [19]. При обследовании второго ребенка также была допущена ошибка – забор крови на С-пептид выполнен только через 15 минут после эпизода гипогликемии, что не позволило своевременно заподозрить искусственное введение инсулина [8].

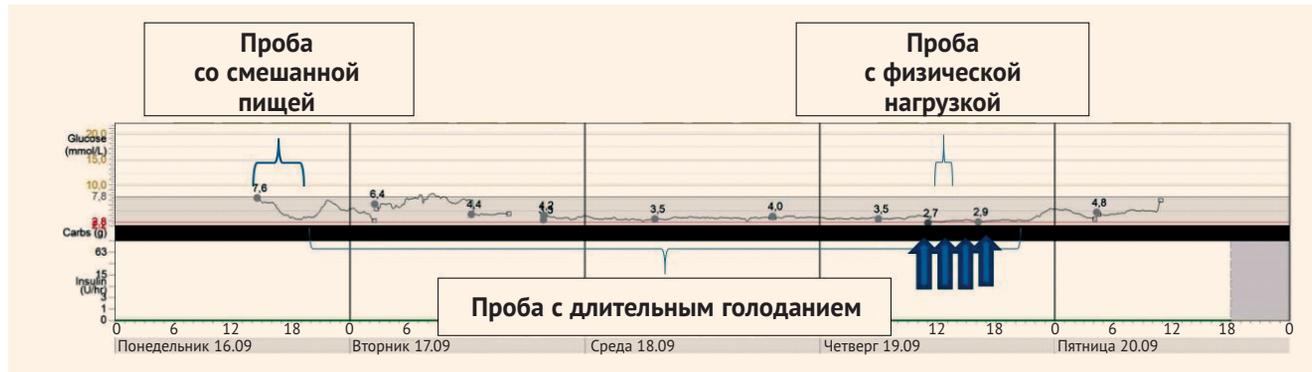
Делегированный синдром Мюнхгаузена может иметь место и у пожилых пациентов, за которыми ухаживают их дети [20]. О подобных случаях следует обязательно сообщать в правоохранительные органы [1].

Также необходимо помнить о возможном ошибочном приеме гипогликемических препаратов пожилыми пациентами, особенно с психическими нарушениями. Так, Yates C. et al. в 2009 г. сообщили о случайном приеме глимепирида мужчиной 82 лет, который предполагал, что принимает лоперамид по поводу диареи (сахароснижающий препарат был назначен супруге пациента, страдающей СД 2-го типа) [14].

В России исследование пероральных сахароснижающих лекарственных препаратов при подозрении на их искусственный прием не внедрено. Искусственный ГГС, как правило, является диагнозом исключения [5], и его подтверждение зачастую основано на обнаружении медикаментов среди личных вещей больного, что представляет значительную сложность с учетом норм этики. В исключительных случаях проводится проба с трехднев-

¹ Процесс превращения во флуоресцирующее соединение.

- **Рисунок 1.** Непрерывное мониторирование гликемии в ходе пробы с длительным голоданием в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Минимальное значение гликемии – 2,7 ммоль/л, максимальное – 8,4 ммоль/л. Стрелками обозначены эпизоды гипогликемии
- **Figure 1.** Continuous monitoring of glycemia during long-term starvation in FSBI «NMRC of Endocrinology». The minimum glycemic value is 2.7 mmol/L, the maximum value is 8.4 mmol/L. The arrows indicate episodes of hypoglycemia



ным голоданием в условиях круглосуточного наблюдения и полной изоляции пациента от контакта с медикаментами (например, в условиях реанимационного отделения), что значительно увеличивает стоимость обследования и доступно не в каждом медучреждении.

С 2018 г. в нашем центре при помощи метода ВЭЖХ-МС/МС проводится исследование субстанций 7 пероральных сахароснижающих препаратов в крови пациентов с гиперинсулинемическим ГС: глибенкламида, гликвидона, гликлазида, глимепирида, глипизида, натеглинида и репаглинида. Представляем первый в России клинический случай успешного применения данного метода при синдроме Мюнхгаузена у взрослого пациента.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент П. 35 лет поступил в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в сентябре 2019 г. с жалобами на эпизоды потливости, снижения зрения, сопровождающиеся снижением гликемии минимально до 1,2 ммоль/л, возникающие в дневные часы вне зависимости от приема пищи и купирующиеся приемом углеводов.

Из анамнеза известно, что впервые приступ ухудшения самочувствия, сопровождающийся снижением гликемии до 2,5 ммоль/л, зафиксирован бригадой скорой медицинской помощи в сентябре 2017 г., состояние купировано внутривенным введением раствора глюкозы. В ходе госпитализации в стационар по месту жительства выполнена проба с голоданием, которая завершилась через 4 часа на фоне гликемии по глюкометру 1,8 ммоль/л, однако забор венозной крови при этом не проводился. При обследовании: кортизол крови 741 нмоль/л, АКТГ 36,9 пг/мл. Таким образом, надпочечниковая недостаточность, как одна из возможных причин гипогликемии, была исключена. Также пациенту неоднократно выполнялись компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением и ультразвуковое исследование органов брюшной полости – данных за объемное образование поджелудочной железы не получено. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга клинически значимых изменений не выявлено. Больному реко-

мендовано частое дробное питание продуктами с высоким содержанием углеводов, на фоне чего эпизоды гипогликемии сохранялись, больной отметил прибавку массы тела на 17 кг.

Далее больной неоднократно госпитализировался по месту жительства с рецидивирующими гипогликемиями. Пациент подчеркивал, что в течение длительного времени (нескольких месяцев) после появления приступов гипогликемии не мог выполнять свои профессиональные обязанности стропальщика, в связи с чем специалистами по месту жительства был признан временно нетрудоспособным. Вместе с тем больной отмечал наличие периода без гипогликемий длительностью 6 месяцев.

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: вес 87 кг, рост 182 см, ИМТ 26,3 кг/м². Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Сознание ясное. В контакт вступает легко. Эмоциональная лабильность не выражена. В пространстве и времени ориентирован. При осмотре по органам и системам без особенностей.

Из сопутствующих заболеваний: миопия, хронический гастрит. Прием или введение каких-либо лекарственных препаратов больной отрицал. Семейный анамнез больного отягощен – бабушка болеет сахарным диабетом 2-го типа.

В условиях отделения под контролем портативной системы непрерывного мониторирования гликемии в интерстициальной жидкости выполнены пробы со смешанной пищей, физической нагрузкой и длительным голоданием: начиная с 64-го часа голодания неоднократно зафиксирована гиперинсулинемическая гипогликемия (рис. 1). Для исключения аутоиммунного ГС выполнен анализ крови на антитела к инсулину и к его рецептору – все показатели в пределах референсных значений. Результаты обследования на фоне пробы с длительным голоданием представлены в табл. 2–4.

Принимая во внимание неоднократное снижение глюкозы крови, длительные периоды нетрудоспособности, «ремиссию» приступов в течение нескольких месяцев в анамнезе, а также наличие родственника с СД, предположено намеренное введение или прием сахароснижающих лекарственных препаратов, в связи с чем проведено исследование крови больного для определе-

- **Таблица 2.** Результаты обследования в начале пробы с длительным голоданием (сразу после приема пищи)
- **Table 2.** Survey results at the beginning of a long-term fasting sample (immediately after eating).

| Показатель | Значение | Единицы измерения | Референсный интервал |
|------------|----------|-------------------|----------------------|
| Инсулин | 33,3 | мкЕ/мл | 2,3–26,4 |
| Глюкоза | 7,6 | ммоль/л | 3,1–6,1 |
| С-пептид | 4,7 | нг/мл | 1,1–4,4 |
| АТ-ИРИ | 1,46 | Ед/мл | <10 |
| АТ-рИРИ | 0,355 | нг/мл | <3,65 |

- **Таблица 3.** Результаты обследования во время одного из эпизодов гипогликемии
- **Table 3.** Examination results during one of the hypoglycemia episodes

| Показатель | Значение | Единицы измерения | Референсный интервал |
|------------|----------|-------------------|----------------------|
| Инсулин | 6,05 | мкЕ/мл | 2,3–26,4 |
| Глюкоза | 2,61 | ммоль/л | 3,1–6,1 |
| С-пептид | 1,33 | нг/мл | 1,1–4,4 |

ния субстанций пероральных сахароснижающих препаратов – выявлена субстанция глибенкламида. На *рис. 2* представлены хроматограммы образца крови пациента и образца контроля, содержащего все определяемые субстанции.

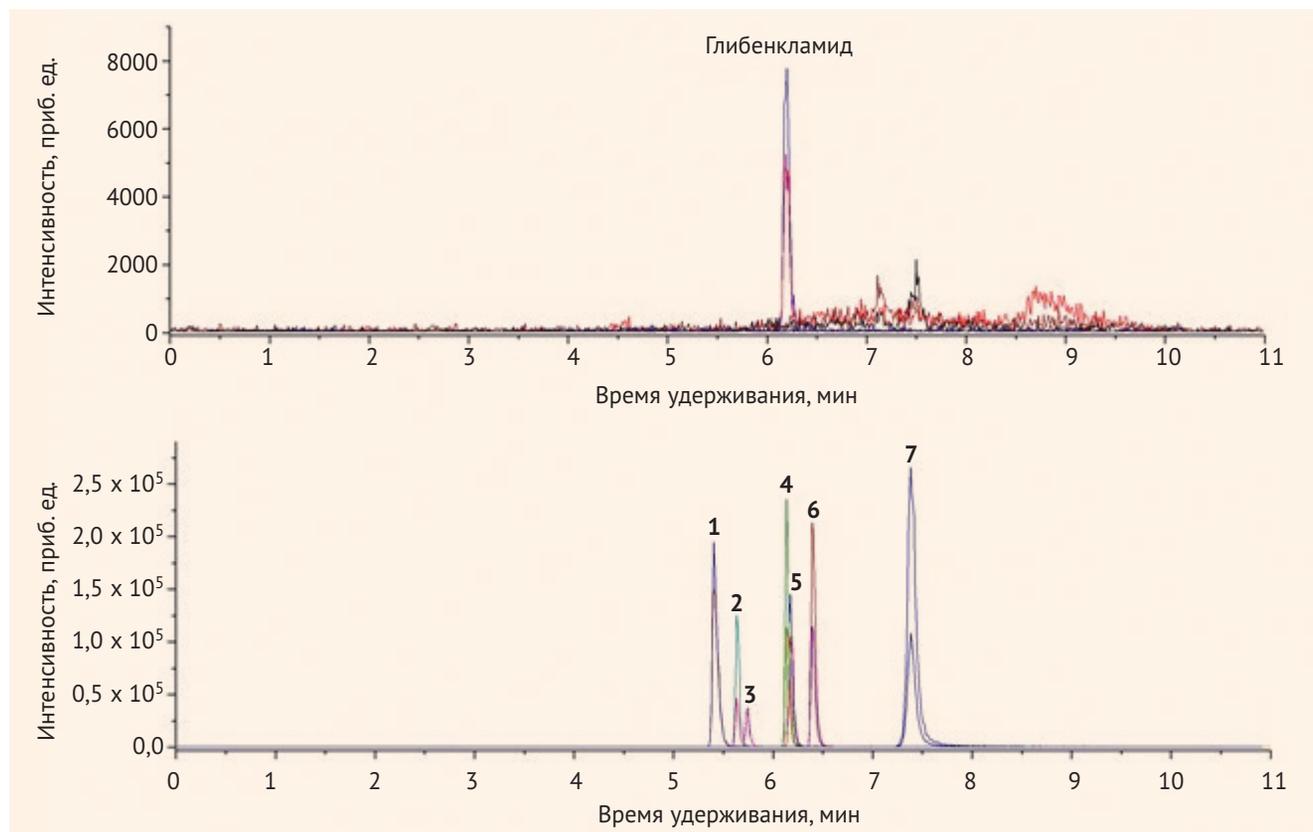
Критерием идентичности субстанции из образца пациента с субстанцией в образце контроля считается совпадение времен удерживания в пределах 0,2 мин и соотношение площадей под хроматографическими пиками по двум MRM-переходам для определяемой субстанции.

Таким образом, у пациента подтвержден синдром Мюнхгаузена. С большим многократно проводились разъяснительные беседы о потенциальной опасности его действий для жизни и здоровья. Однако пациент отрицал факт приема сахароснижающих препаратов. Рекомендована консультация психиатра (в условиях нашего центра больной категорически отказался), при выявлении повторных эпизодов – принудительное лечение в психиатрической клинике, так как действия пациента носят жизнеугрожающий характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует необходимость включения тестирования для

- **Рисунок 2.** Хроматограммы образца крови пациента П. (вверху) и образца контроля (внизу). Цифрами помечены: 1 – натеглинид, 2 – глипизид, 3 – гликлазид, 4 – глимепирид, 5 – глибенкламид, 6 – гликвидон, 7 – репаглинид
- **Figure 2.** Chromatograms of patient P's blood sample (top) and control sample (bottom). Marked by numbers are: 1 – nateglinide, 2 – glipizide, 3 – gliclazide, 4 – glimepiride, 5 – glibenclamide, 6 – gliquidone, 7 – repaglinide



● **Таблица 4.** Результаты обследования при завершении пробы с длительным голоданием

● **Table 4.** Examination results at the end of a long-term fasting sample

| Показатель | Значение | Единицы измерения | Референсный интервал |
|------------|----------|-------------------|----------------------|
| Инсулин | 2,2 | мкЕ/мл | 2,3–26,4 |
| Глюкоза | 3,3 | ммоль/л | 3,1–6,1 |
| С-пептид | 0,68 | нг/мл | 1,1–4,4 |
| АТ-ИРИ | 1,28 | Ед/мл | <10 |
| АТ-рИРИ | 0,705 | нг/мл | <3,65 |

определения пероральных сахароснижающих препаратов в крови в алгоритм обследования больных с ГГС с целью дифференциальной диагностики его причин. Своевременная диагностика искусственного ГГС позволит предотвратить проведение многочисленных (в т. ч.

дорогостоящих, инвазивных, с лучевой нагрузкой) исследований для поиска источника гиперсекреции инсулина.

Таким образом, ВЭЖХ-МС/МС является высокочувствительным и высокоспецифичным методом диагностики и может применяться для быстрого скрининга и точной идентификации секретогов инсулина. По нашему мнению, с учетом высокой стоимости оборудования и редкостью данной патологии данный метод целесообразно внедрить в первую очередь в высокоспециализированных центрах федерального уровня. Первичное обследование пациента с гиперинсулинемической гипогликемией должно включать в себя проведение визуализирующих исследований поджелудочной железы первого ряда (МРТ и абдоминальное УЗИ), а при отрицательных результатах пациент должен направляться в соответствующее медучреждение для дополнительного обследования.



Поступила / Received 06.02.2020

Поступила после рецензирования / Revised 26.02.2020

Принята в печать / Accepted 02.03.2020

Список литературы

1. Kinns H., Housley D., Freedman D.B. Review Article. Munchausen syndrome and factitious disorder: the role of the laboratory in its detection and diagnosis. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(3):194–203. doi: 10.1177/0004563212473280.
2. Ameh V., Speak N. Factitious hypoglycaemia in a nondiabetic patient. *European Journal of Emergency Medicine.* 2008;15(1):59–60. doi: 10.1097/MEJ.0b013e3282aa3f70.
3. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С., Платонова Н.М. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1). *Проблемы эндокринологии.* 2017;63(4):245–256. doi: 10.14341/probl2017634245-256.
4. Nirantharakumar K., Marshall T., Hodson J. et al. Hypoglycemia in Non-Diabetic In-Patients: Clinical or Criminal? *PLoS ONE.* 2012;7(7):e40384. doi: 10.1371/journal.pone.0040384.
5. Лукьянова И.Ю., Шишкин А.Н., Баранов Д.З. и др. Гипогликемия как проявление «синдрома Мюнхгаузена»: дифференциальная диагностика (клинический случай). *Juvenis scientia.* 2017;(1):11–15. Режим доступа: <https://www.jscientia.org/2017-1-003>.
6. Guedes B.V., Acosta C.S., Cabrera F. et al. Factitious Hypoglycemia in Pregnancy in a Patient With Type 2 Diabetes. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2):456–458. doi: 10.1097/AOG.0000000000000138.
7. Wazaify M., Abushams L., Van Hout M.C. Abuse of sulfonylureas: Is factitious hypoglycemia a cause for concern? *Int J Clin Pharm.* 2019;41(1):3–5. doi: 10.1007/s11096-018-0767-9.
8. Giurgea I., Ulinski T., Touati G. et al. Factitious Hyperinsulinism Leading to Pancreatectomy: Severe Forms of Munchausen Syndrome by Proxy. *Pediatrics.* 2005;116(1):e145–e148. doi: 10.1542/peds.2004-2331.
9. Cryer P.E., Axelrod L., Grossman A.B. et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709–728. doi: 10.1210/jc.2008-1410.
10. Agin A., Charrie A., Chikh K. et al. Fast test: clinical practice and interpretation. *Ann Endocrinol (Paris).* 2013;74(3):174–184. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.003.
11. Шестакова М.В. Реальная клиническая практика лечения сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации по данным открытой проспективной наблюдательной программы «ДИА-КОНТРОЛЬ». *Сахарный диабет.* 2011;14(4):75–80. doi: 10.14341/2072-0351-5822.
12. White J.R. A Brief History of the Development of Diabetes Medications. *Diabetes Spectrum.* 2014;27(2):82–86. doi: 10.2337/diaspect.27.2.82.
13. Глинкина И.В. Производные сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета типа 2 на современном этапе. *Фарматека.* 2009;(12):35–40. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/apps/lib/assets/uploads/pharmateca/PDF/7561.pdf>.
14. Yates C., Neoh S., Konpa A., Fullinaw R., Colman P. Factitious hypoglycaemia. *Internal Medicine Journal.* 2009;39(12):e15–e16. doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.02100.x.
15. Hoizey G., Lamiable D., Trenque T. et al. Identification and Quantification of 8 Sulfonylureas with Clinical Toxicology Interest by Liquid Chromatography – Ion-Trap Tandem Mass Spectrometry and Library Searching. *Clin Chem.* 2005;51(9):1666–1672. doi: 10.1373/clinchem.2005.050864.
16. Liang X.R., Dai X.J., Zhang Y.F., Ding J.F., Chen X.Y., Zhong D.F. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry simultaneous determination of repaglinide and metformin in human plasma and its application to bioequivalence study. *Yao Xue Xue Bao.* 2013;48(4):547–553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23833944>.
17. Chunduri H.R.B., Dannana G.S. Development and validation of LC-MS/MS method for simultaneous quantification of metformin and nateglinide in human plasma and its application to a pharmacokinetic study. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences.* 2016;5(2):651–667. Available at: https://storage.googleapis.com/journal-uploads/wjpps/article_issue/1454137119.pdf.
18. Gama R., Teale J.D., Marks V. Best practice No 173: clinical and laboratory investigation of adult spontaneous hypoglycaemia. *J Clin Pathol.* 2003;56(9):641–646. doi: 10.1136/jcp.56.9.641.
19. Jensen R.T., Cadiot G., Brandt M.L. et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):98–119. Available at: <https://www.enets.org/d.f.187.pdf>.
20. Bem-Cherit E., Melmed R.N. Recurrent hypoglycaemia in multiple myeloma: a case of Munchausen syndrome by proxy in an elderly patient. *Journal of Internal Medicine.* 1998;244(2):175–178. doi: 10.1046/j.1365-2796.1998.00325.x.

References

1. Kinns H., Housley D., Freedman D.B. Review Article. Munchausen syndrome and factitious disorder: the role of the laboratory in its detection and diagnosis. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(3):194–203. doi: 10.1177/0004563212473280.
2. Ameh V., Speak N. Factitious hypoglycaemia in a nondiabetic patient. *European Journal of Emergency Medicine.* 2008;15(1):59–60. doi: 10.1097/MEJ.0b013e3282aa3f70.
3. Yukina M.Y., Nuralieva N.F., Troshina E.A., Kuznetsov N.S., Platonova N.M. The hypoglycemic syndrome (insulinoma): pathogenesis, etiology, laboratory diagnosis (review, part 1). *Problemy Endocrinologii = Problems of Endocrinology.* 2017;63(4):245–256. (In Russ.) doi: 10.14341/probl2017634245-256.
4. Nirantharakumar K., Marshall T., Hodson J. et al. Hypoglycemia in Non-Diabetic In-Patients: Clinical or Criminal? *PLoS ONE.* 2012;7(7):e40384. doi: 10.1371/journal.pone.0040384.

5. Loukianova I.Y., Shishkin A.N., Baranov D.Z., Semenova O.I. Differential diagnostics of hypoglycemia as a symptom of "Munchausen syndrome": a clinical case. *Juvenis scientia*. 2017;(1):11–15. (In Russ.) Available at: <https://www.jscentia.org/2017-1-003>.
6. Guedes B.V., Acosta C.S., Cabrera F. et al. Factitious Hypoglycemia in Pregnancy in a Patient With Type 2 Diabetes. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2):456–458. doi: 10.1097/AOG.000000000000138.
7. Wazaify M., Abushams L., Van Hout M.C. Abuse of sulfonylureas: Is factitious hypoglycemia a cause for concern? *Int J Clin Pharm*. 2019;41(1):3–5. doi: 10.1007/s11096-018-0767-9.
8. Giurgea I., Ulinski T., Touati G. et al. Factitious Hyperinsulinism Leading to Pancreatectomy: Severe Forms of Munchausen Syndrome by Proxy. *Pediatrics*. 2005;116(1):e145–e148. doi: 10.1542/peds.2004-2331.
9. Cryer P.E., Axelrod L., Grossman A.B. et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709–728. doi: 10.1210/jc.2008-1410.
10. Agin A., Charrie A., Chikh K. et al. Fast test: clinical practice and interpretation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(3):174–184. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.003.
11. Shestakova M.V. Actual ambulatory care in patients with type 2 diabetes mellitus in Russian Federation according to open label prospective observational study DIA-CONTROL. *Sakharny Diabet = Diabetes Mellitus*. 2011;14(4):75–80. (In Russ.) doi: 10.14341/2072-0351-5822.
12. White J.R. A Brief History of the Development of Diabetes Medications. *Diabetes Spectrum*. 2014;27(2):82–86. doi: 10.2337/diaspect.27.2.82.
13. Glinkina I.V. Sulphonylurea Derivatives In The Treatment Of Type 2 Diabetes Mellitus At Current Stage. *Farmateka*. 2009;(12):35–40. (In Russ.) Available at: <https://lib.medvestnik.ru/apps/lib/assets/uploads/pharmateka/PDF/7561.pdf>.
14. Yates C., Neoh S., Konpa A., Fullinaw R., Colman P. Factitious hypoglycaemia. *Internal Medicine Journal*. 2009;39(12):e15–e16. doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.02100.x.
15. Hoizey G., Lamiable D., Trenque T. et al. Identification and Quantification of 8 Sulfonylureas with Clinical Toxicology Interest by Liquid Chromatography – Ion-Trap Tandem Mass Spectrometry and Library Searching. *Clin Chem*. 2005;51(9):1666–1672. doi: 10.1373/clinchem.2005.050864.
16. Liang X.R., Dai X.J., Zhang Y.F., Ding J.F., Chen X.Y., Zhong D.F. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry simultaneous determination of repaglinide and metformin in human plasma and its application to bio-equivalence study. *Yao Xue Xue Bao*. 2013;48(4):547–553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23833944>.
17. Chunduri H.R.B., Dannana G.S. Development and validation of LC-MS/MS method for simultaneous quantification of metformin and nateglinide in human plasma and its application to a pharmacokinetic study. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2016;5(2):651–667. Available at: https://storage.googleapis.com/journal-uploads/wjpps/article_issue/1454137119.pdf.
18. Gama R., Teale J.D., Marks V. Best practice No 173: clinical and laboratory investigation of adult spontaneous hypoglycaemia. *J Clin Pathol*. 2003;56(9):641–646. doi: 10.1136/jcp.56.9.641.
19. Jensen R.T., Cadiot G., Brandi M.L. et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98–119. Available at: <https://www.enets.org/d.f.187.pdf>.
20. Bem-Chetrit E., Melmed R.N. Recurrent hypoglycaemia in multiple myeloma: a case of Munchausen syndrome by proxy in an elderly patient. *Journal of Internal Medicine*. 1998;244(2):175–178. doi: 10.1046/j.1365-2796.1998.00325.x.

Информация об авторах:

Юкина Марина Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: kuronova@yandex.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна, научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: nnurana@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая отделом терапевтической эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: troshina@inbox.ru

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н., заведующий лабораторией метаболомных исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: vitalik_org@mail.ru

Information about the authors:

Marina Y. Yukina, Cand. of Sci. (Med.), leading researcher of the Department of Therapeutic Endocrinology, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology"; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: kuronova@yandex.ru

Nurana F. Nuralieva, researcher of the Department of Therapeutic Endocrinology, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology"; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: nnurana@yandex.ru

Ekaterina A. Troshina, Corresponding Member of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), professor, head of the Department of Therapeutic Endocrinology, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology"; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: troshina@inbox.ru

Vitaliy A. Ioutsy, Cand. of Sci. (Chem.), head of the Laboratory for Metabolomics, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology"; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: vitalik_org@mail.ru