



За редакцією:

О. Катілова, А. Варзаря, А. Валіулiса, Д. Дмитрієва

III ТОМ



Вінниця
Нова Книга
2023

Рекомендовано вченою радою Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова як підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів (протокол № 8 від 26 травня 2022 року)

Автори:

Катілов О., Варзарь А., Валіуліс А., Дмитрієв Д., Адиров М., Артеменко Є., Асауленко А., Бабаджанян О., Барська Л., Басустогли А., Безугла Н., Белоусова О., Березовська О., Беш Л., Біляєва К., Боброва К., Бобрук С., Бойко Я., Бондаренко А., Борисова Т., Буренок А., Бухаріна Є., Буш Е., Варнас Д., Вдовіна Т., Веретельник С., Вижда Ю., Волошина Л., Гавриленко Ю., Гончарова Ю., Гончарук А., Гречуха Є., Демчишин Я., Дмитрієв К., Зборовська О., Зубаренко О., Зупанець І., Зупанець К., Калюжна Л., Кірсанова Т., Клімишин Ю., Клімішин М., Ключка Р., **Ковальчук П.**, Кожевін Р., Комаровська І., Кононенко О., Коноплицький В., Копанська Д., Костюченко Л., Кушнір В., Кушнір Н., Крикунов О., Лаврова О., Лайко Л., Лапій Ф., Левицька Л., Ліга О., Лобортас Ю., Мазулов О., Макух Г., Малачкова Н., Науменко О., Незгода І., Онофрійчук О., Пеньков А., Петренко А., Риков О., Рикова С., Рогач К., Романишин Я., Романкевич І., Руденко Н., Самофалов Д., Сличко М., Солодовниченко І., Суворов В., Тихолаз О., Труба Я., Урбонас В., Цимбалюк-Волошин І., Шаргородська Є., Шарікадзе О., Шебеко С., Шевченко О., Юрочко Ф.

Рецензенти:

Булат Л. М. — д. мед. н., професор. Завідувач кафедри пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми вінницького Національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Зайков С. В. — д. мед. н., професор. Кафедра фізіотерії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, президент Асоціації алергологів України.

Кривопустов С. П. — д. мед. н., професор. Кафедра педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, заслужений лікар України.

Маменко М. Є. — д. мед. н., професор, декан педіатричного факультету Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, голова правління ГС “Українська Академія Педіатричних Спеціальностей”.

За редакцією:

Катілова О., Варзаря А., Валіуліса А., Дмитрієва Д.

Педіатрія : у 3-х т. Том 3 : підручник для студ. вищих мед. навч. закладів
К29 IV рівня акред. / [Артеменко С. Я., Бабаджанян О. М., Белоусова О. Ю. та ін.
; за ред. Катілова О. В., Варзаря А. В., Валіуліса А., Дмитрієва Д. В.]. — Він-
ниця : Нова Книга, 2023. — 544 с. : іл.

ISBN 978-966-382-940-1

У підручнику висвітлено основні розділи педіатрії, серед яких: ендокрино-логічні захворювання, захворювання шкіри, респіраторно-вірусні захворювання, кардіологічні та гастроентерологічні захворювання у дітей. До авторського колективу увійшли лікарі загальної практики, професіонали педіатричної галузі України. Видання рецензоване фахівцями ЄС та Канади і узагальнює досвід світової медичної спільноти у адаптованій до сучасної медичної практики та викладання в Україні формі.

Книга буде цікава для студентів старших курсів медичних університетів, лікарів-інтернів та початківців, педіатрів та лікарів загальної практики.

УДК 616–053.2(075)

ЗМІСТ

Авторський колектив	5
Умовні позначення та скорочення	9

РОЗДІЛ 1. ХІРУРГІЯ

14

1.1. Гострий апендицит <i>Коноплицький В.</i>	15
1.2. Гнійно-запальні захворювання шкіри у новонароджених <i>Коноплицький В.</i>	45
1.3. Синдром "гострої калитки" <i>Коноплицький В.</i>	74
1.4. Водянка оболонки яєчка та сім'яного канатика <i>Коноплицький В.</i>	92
1.5. Крипторхізм <i>Коноплицький В.</i>	98
1.6. Пахвинна грижа <i>Коноплицький В.</i>	101
1.7. Сторонні тіла шлунково-кишкового тракту у дітей <i>Коноплицький В.</i>	113
1.8. Безоарна хвороба шлунково-кишкового тракту у дітей <i>Коноплицький В.</i>	125
1.9. Сторонні тіла сечостатевого тракту <i>Коноплицький В.</i>	132
1.10. Кишкова інвагінація <i>Коноплицький В.</i>	137

РОЗДІЛ 2. ОРТОПЕДІЯ

149

2.1. Порушення постави у дітей <i>Суворов В.</i>	150
2.2. Порушення ходи у дітей <i>Суворов В.</i>	171
2.3. Дисплазія кульшових суглобів <i>Суворов В.</i>	190

РОЗДІЛ 3. ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

208

3.1. Вроджені вади розвитку зорового аналізатора <i>Веретельник С., Малачкова Н.</i>	209
3.2. Гострий дакриоцистит новонароджених <i>Малачкова Н., Веретельник С.</i>	226
3.3. Патологія рефракції та акомодациї. Порушення бінокулярного зору. Косоокість. Амбліопія <i>Малачкова Н., Веретельник С., Комаровська І.</i>	228
3.4. Синдром "червоного ока" <i>Малачкова Н.</i>	235
3.5. Травми органа зору <i>Комаровська І., Малачкова Н.</i>	249

РОЗДІЛ 4. ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

255

4.1. Методи діагностики хвороб вуха у дітей <i>Гавриленко Ю.</i>	256
4.2. Гострий середній отит <i>Юрочко Ф., Копанська Д.</i>	263
4.3. Риносинусит <i>Копанська Д., Юрочко Ф.</i>	278
4.4. Захворювання аденоїдів <i>Юрочко Ф., Копанська Д.</i>	288
4.5. Сторонні предмети ЛОР-органів <i>Копанська Д., Юрочко Ф.</i>	293

РОЗДІЛ 5. ЕНДОКРИНОЛОГІЯ 296

5.1. Цукровий діабет <i>Біляєва К.</i>	297
5.2. Патологія щитоподібної залози <i>Біляєва К.</i>	307
5.3. Адреногенітальний синдром <i>Біляєва К.</i>	318
5.4. Затримка росту у дітей <i>Біляєва К.</i>	325
5.5. Ожиріння <i>Біляєва К.</i>	346
5.6. Статевий розвиток дітей та його порушення <i>Березовська О.</i>	355

РОЗДІЛ 6. НЕВРОЛОГІЯ 365

6.1. Неврологічний статус у новонароджених <i>Шевченко О.</i>	366
6.2. Гідроцефалія <i>Ковальчук П.</i>	374
6.3. Церебральний параліч <i>Ковальчук П.</i>	385
6.4. Вроджені вади розвитку ЦНС <i>Шевченко О.</i>	395
6.5. Spina bifida <i>Шевченко О.</i>	418
6.6. Цефалгії (головні болі) <i>Ковальчук П.</i>	426
6.7. Епілепсія <i>Шевченко О.</i>	440
6.8. Пароксизмальні стани у дітей <i>Ковальчук П.</i>	460
6.9. Травми нервової системи <i>Ковальчук П.</i>	474
6.10. Туберозний склероз (хвороба Бурневіля – Прінгла) <i>Шевченко О.</i>	486

РОЗДІЛ 7. ГІНЕКОЛОГІЯ 494

7.1. Становлення менструального циклу та його порушення <i>Березовська О.</i>	495
7.2. Вульвовагініти у дітей <i>Березовська О.</i>	513
7.3. Зрощення малих статевих губ <i>Березовська О.</i>	520
7.4. Склерозуючий лишай <i>Березовська О.</i>	526
7.5. Контрацепція у підлітків <i>Березовська О.</i>	533

АВТОРСЬКИЙ КОЛЕКТИВ

- Ади́ров Миха́йло** – дитячий лікар-гематолог, асистент кафедри. Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня, Одеський національний медичний університет. Миколаїв, Україна.
- Арте́менко Євге́нія** – лікар-кардіолог дитячий, асистент кафедри. Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Київ, Україна.
- Валіуліс Арунас (Arunas Valiulis)** – д. мед. н., професор. Клініка дитячих хвороб медичного факультету Вільнюського університету. Вільнюс. Литва.
- Асауленко Алла** – дитячий лікар-інфекціоніст, асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.
- Бабаджян Олена** – лікар-гастроентеролог, к.мед.н., доцент. Харківська медична академія післядипломної освіти. Харків, Україна.
- Барська Ліна** – лікар-педіатр, к. мед. н. Приватний медцентр “Первый ГВфрендли”. Харків, Україна.
- Басустаоглу Ахмет (Ahmet Basustaoglu)** – д. мед. н., професор. Баскентський університет. Анкара, Туреччина.
- Безугла Наталія** – к. мед. н., доцент. Національний фармацевтичний університет. Харків, Україна.
- Белоусова Ольга** – лікар-гастроентеролог, д. мед. н., професор. Харківська медична академія післядипломної освіти. Харків, Україна.
- Березовська Олена** – лікар, акушер-гінеколог, засновник і керівник Міжнародної Академії Здорового Життя. Торонто, Онтаріо, Канада.
- Беш Леся** – лікар-алерголог дитячий, д. мед. н., професор. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. Львів, Україна.
- Біляєва Катерина** – лікар-ендокринолог дитячий, асистент кафедри. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Медичний центр “Сучасна педіатрія Evidence”, Вінниця, Україна.
- Боброва Ксенія** – лікар сімейної медицини. Приватний медцентр “Первый гвфрендли”. Харків, Україна.
- Бобрук Світлана** – лікар-інфекціоніст, к. мед. н., доцент. ПП Медична Мережа “Світ здоров'я”. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.
- Бойко Ярина** – лікар-імунолог та ревматолог дитячий, д. мед. н., професор. Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. Львів, Україна.
- Бондаренко Анастасія** – лікар-інфекціоніст, д. мед. н., професор. Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Київ, Україна.
- Борисова Тамара** – лікар-педіатр, д. мед. н., професор. Дніпровський державний медичний університет. Дніпро, Україна.
- Буренок Анастасія** – лікар-педіатр. Приватна амбулаторія “Педіатр Плюс”. Харків, Україна.
- Бухаріна Євгенія** – лікар-педіатр та неонатолог. Медична мержа “Добробут”. Київ, Україна.
- Буш Ендрю (Andrew Bush)** – д. мед. н., професор. Імперський коледж і королівський госпіталь Бромптон. Лондон, Великобританія.
- Валіуліс Арунас (Arunas Valiulis)** – д. мед. н., професор. Клініка дитячих хвороб медичного факультету Вільнюського університету. Вільнюс. Литва.

- Варзарь Андрій** – лікар-анестезіолог дитячий. Клінічний діагностичний центр для дітей “Аспіромед”. Кишинів, Молдова.
- Варнас Домініка (Dominykas Varnas)** – лікар-педіатр. Лікарня Вільнюського університету Клініка Сантара. Вільнюс. Литва.
- Вдовіна Тетяна** – лікар-педіатр. Приватний медцентр “Первый гвфрендли”. Харків, Україна.
- Веретельник Світлана** – лікар, д. філ. н. Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова. Вінниця, Україна.
- Вижга Юлія** – лікар-кардіоревматолог, к. мед. н., доцент. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.
- Волошина Лідія** – лікар-гастроентеролог дитячий, к. мед. н., доцент. Харківська медична академія післядипломної освіти. Харків, Україна.
- Гавриленко Юрій** – лікар-отоларинголог, д. мед. н., доцент. Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Медичний центр “Добробут”. Київ, Україна.
- Гончарова Юлія** – лікар-педіатр, к. мед. н. Мережа дитячих клінік “Френдлік”. Київ, Україна.
- Гончарук Анна** – лікар-педіатр, асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.
- Гречуха Євгеній** – лікар-педіатр, аспірант. Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Київ, Україна.
- Демчишин Ярослав** – асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.
- Дмитрієв Дмитро** – лікар-анестезіолог, д. мед. наук, професор. ВНМУ ім. М. І. Пирогова, кафедра анестезіології та ІТ. Вінниця, Україна.
- Дмитрієв Костянтин** – лікар-кардіолог. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, КНП “Вінницький регіональний центр серцево-судинної патології”. Вінниця, Україна.
- Зборовська Ольга** – лікар-кардіолог, к. мед. н. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; медичний центр Інномед Педіатрія; медичний центр “Сучасна педіатрія Evidence”. Вінниця, Україна.
- Зубаренко Олександр** – д.мед.н., професор. Одеський Національний Медичний Університет. Одеса, Україна.
- Зупанець Ігор** – д. мед. н., професор. Національний фармацевтичний університет. Харків, Україна.
- Зупанець Катерина** – д. фарм. н., професор. Національний фармацевтичний університет. Харків, Україна.
- Калюжна Лідія** – лікар-дерматовенеролог, д. м. н., професор. Національний медичний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Клініка “Дерматологія професора Калюжноі”. Київ, Україна.
- Катілов Олександр** – лікар-педіатр, пульмонолог дитячий, к. мед. н., доцент. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Медичний центр “Інномед-педіатрія”. Вінниця, Україна.
- Кірсанова Тетяна** – лікар-педіатр, к. мед. н., доцент. Приватний медцентр “Первый гвфрендли”. Харків, Україна.
- Климишин Юлія** – лікар-кардіоревматолог, к. мед. н. ДУ “Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України”. Київ, Україна.
- Клімішин Михайло** – лікар-педіатр. Медичний центр “Інномед-педіатрія”. Вінниця, Україна.
- Ключка Роман** – лікар-педіатр. Приватна амбулаторія “ Педіатр Плюс”. Харків, Україна.

Ковальчук Павло – лікар-невролог дитячий. Медичний центр “Сучасна педіатрія Evidence”, Центр сучасної діагностики Нейромед, медичний центр “Інномед-педіатрія”. Вінниця, Україна.

Кожевін Роман – лікар-гастроентеролог. Приватний кабінет лікаря, ФОП Кожевін Р. В. Одеса, Україна.

Комаровська Інна – лікар-офтальмолог, к. мед. н. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Кононенко Олена – лікар-педіатр, к. мед. н. Приватна амбулаторія “Педіатр Плюс”. Харків, Україна.

Коноплицький Віктор – лікар-хірург, д. мед. н., професор. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Копанська Дзвенислава – лікар-оториноларинголог, віце президент Академії оториноларингології ЄВРОЛОР. Львівська обласна клінічна лікарня ОХМАТДИТ, Академія оториноларингології ЄВРОЛОР. Львів, Україна.

Костюченко Лариса – лікар-імунолог та алерголог дитячий, д. мед. н., професор. Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. Львів, Україна.

Кушнір Валерій – лікар дерматовенеролог, полковник медичної служби. Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону. Вінниця, Україна.

Кушнір Наталія – лікар невідкладних станів, асистент кафедри. Вінницький медичний фаховий коледж ім.акад. Д. К. Заболотного. Вінниця, Україна.

Крикунов Олексій – д. мед. н., ст. н. с., завідувач відділення хірургічного лікування інфекційного ендокардиту Національного інституту серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова.

Лаврова Оксана – лікар-педіатр. Приватний медцентр “Первый гвфрендли”. Харків, Україна.

Лайко Лілія – лікар-педіатр, к. мед. н., доцент. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Лапій Федір – лікар-імунолог, к. мед. н., доцент. Національний медичний університет охорони здоров’я ім. П. Л. Шупика. Київ, Україна.

Левицька Лідія – лікар-педіатр. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Лига Ольга – лікар-пульмонолог дитячий. КНП ЛОР “Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр”, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. Львів, Україна.

Лобортас Юліана – лікар-педіатр, старший лаборант кафедри дитячих інфекційних хвороб. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Мазулов Олександр – лікар-педіатр, к. мед. н., доцент. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня. Вінниця, Україна.

Макух Галина – д. біолог. н., старший науковий співробітник. ДУ “Інститут спадкової патології НАМН України”. Львів, Україна.

Малачкова Наталія – лікар-офтальмолог, д.мед.н., професор. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Науменко Ольга – к. мед. н., асистент. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Незгода Ірина – лікар-інфекціоніст, д. мед. н., професор. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Онофрійчук Олена – лікар-педіатр, к. мед. н., доцент. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

- Пеньков Андрій** – лікар-педіатр, к. мед. н. Приватна амбулаторія “ Педіатр Плюс”. Харків, Україна.
- Петренко Анастасія** – лікар-дерматовенеролог, к. м. н., асистент. Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Клініка “Дерматологія професора Калюжної”. Київ, Україна.
- Риков Олексій** – лікар-педіатр. Медична мережа “Добробут”. Київ, Україна.
- Рикова Станіслава** – лікар-інфекціоніст, аспірант кафедри імунології та дитячих інфекцій НУОЗ ім. П. Л. Шупика. Медична мережа “Добробут”. Київ, Україна.
- Рогач Костянтин** – лікар-педіатр. Приватний медичний центр “Parasim”. Одеса, Україна.
- Романишин Ярина** – лікар-імунолог дитячий. Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр. Львів, Україна.
- Романкевич Іванна** – лікар-кардіоревматолог, к. мед. н. Медичний університет Маямі. Маямі, США.
- Руденко Надія** – лікар-педіатр, д. мед. наук., професор, Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Київ, Україна.
- Самофалов Дмитро** – лікар-хірург дитячий, к. мед. н. Національна служба здоров'я України. Одеса, Україна.
- Сличко Маріанна** – лікаря-педіатр. ДУ “Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії”. Київ, Україна.
- Солодовниченко Ірина** – лікар-гастроентеролог, к. мед. н. Харківська медична академія післядипломної освіти. Харків, Україна.
- Суворов Василь** – лікар-ортопед, аспірант кафедри. ДУ “Інститут травматології та ортопедії НАМН України”. Київ, Україна.
- Тихолаз Оксана** – лікар-педіатр, к. мед. н., доцент. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.
- Труба Ярослав** – лікар-кардіохірург, к. мед. н. ДУ “Національний Інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова НАМН України”. Київ, Україна.
- Урбонас Вайдотас (Vaidotas Urbonas)** – лікар-гастроентеролог, д. мед. н., професор. Клініка дитячих хвороб медичного факультету Вільнюського університету. Вільнус. Литва.
- Цимбалюк-Волошин Ірина** – лікар-гематолог дитячий, к. мед. н. КНП ЛОР “Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр”. Львів, Україна.
- Шаргородська Євгенія** – лікар-генетик, к. мед. н. Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України. Львів, Україна.
- Шарікадзе Олена** – лікар-алерголог, к. мед. н., доцент. Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Київ, Україна.
- Шебеко Сергій** – д. фарм. н., доцент. Національний фармацевтичний університет. Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації. Харків, Україна.
- Шевченко Олександр** – д. мед. н., оберарцт, завідувач педіатричної електрофізіологічної лабораторії. Соціально-педіатричний центр Інн-Зальцах-Ротт. Академічна лікарня Мюнхенського університету. Альтетінг, Німеччина.
- Юрочко Федір** – лікар-отоларинголог, д. мед. н. Львівська обласна клінічна лікарня ОХМАТ-ДИТ. Львів, Україна.

Навчальне видання

Катілов Олександр
Варзарь Андрій
Валіуліс Арунас
Дмитрієв Дмитро та ін.

Педіатрія

том III

За редакцією Катілова О., Варзаря А., Валіуліса А., Дмитрієва Д.

Редактори: *В. О. Парфенюк*
Коректор *Л. Я. Шутова*
Комп'ютерна верстка: *О. С. Парфенюк*

Підписано до друку 03.03.23. Формат 70×100/16. Папір офсетний.
Segoe UI. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 43,86. Зам. № 2306.

ПП “Нова Книга”
21029, м. Вінниця, вул. М. Васька, 20
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготівників
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 2646 від 11.10.2006 р.
(067) 6562650, (063) 5270178
E-mail: info@novaknyha.com.ua
www.nk.in.ua

5

РОЗДІЛ



Ендокринологія

5.1. Цукровий діабет

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) – це комплекс метаболічних розладів, які характеризуються хронічною гіперглікемією, що виникла в результаті дефекту секреції інсуліну, дефекту дії інсуліну або поєднанням даних порушень та проявляються основною тріадою діабетичних симптомів: поліурією (часте сечовипускання), полідипсією (спрагою) та поліфагією (підвищення апетиту).

Згідно з даними *International Diabetes Federation (IDF)* станом на 2019 рік у світі зареєстровано 1,1 млн дітей та підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу. Більш ніж 128 900 нових випадків ЦД у дітей та підлітків у світі діагностуються щорічно. У Європі кількість дітей, хворих на ЦД 1 типу, станом на 2019 рік склала майже 300 000 пацієнтів, щорічний приріст – 31 100 дітей. В останні роки спостерігається підвищення захворюваність на ЦД дітей ранньої вікової групи (з маніфестацією від 0 до 5 років), з'являється все більше даних про поширення ЦД 2 типу та інших форм ЦД (*MODY diabem – Maternity Onset Diabetes of the Young*) серед дитячої популяції. Якщо в минулі десятиріччя виникнення діабетичних симптомів у дитячому віці майже завжди сприймалось за ЦД 1 типу, то на сьогодні існує діагностичний пошук інших форм ЦД, які можуть виникати в дитячому та підлітковому віці. Точна верифікація типу ЦД необхідна для вибору підходів до методики ведення та лікування даної групи пацієнтів.

Етіопатогенез

Етіологія ЦД є мультифакторіальною: вчені виділяють специфічну роль генетичної схильності, факторів навколишнього середовища, факторів імунної системи організму та певних патологічних процесів, які виникають у бета-клітинах підшлункової залози та призводять до появи діабетичних симптомів. Незважаючи на гетерогенність причин розвитку захворювання, більшість випадків ЦД можна поділити на дві широкі етіопатогенетичні категорії: ЦД 1 типу, який характеризується дефіцитом секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози, та ЦД 2 типу, який розвивається в результаті виникнення резистентності тканин до дії власного інсуліну.

Детальніша етіологічна класифікація ЦД Американської діабетологічної асоціації наведена в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1. Етіологічна класифікація ЦД Американської діабетологічної асоціації

I. Цукровий діабет 1 типу:

A. Деструкція β -клітин, що призводить до абсолютної інсулінової недостатності.

B. Імуноопосередкований – характеризується наявністю одного або більше аутоімунних маркерів ЦД (аутоантитіла до IAA, GAD, IA-2, ZnT8).

C. Ідіопатичний.

II. Цукровий діабет 2 типу:

Інсулінорезистентність з відносним дефіцитом інсуліну та подальшою гіперглікемією.

III. Інші специфічні типи цукрового діабету:

A. Поширені форми моногенного діабету:

1. MODY:
 - HNF4-A MODY;
 - GCK-MODY;
 - HNF1A-MODY;
 - HNF1B-MODY.
2. Неонатальний діабет:
 - KCNJ11;
 - INS;
 - ABCC8/6q24;
 - GATA6;
 - EIF2AK3;
 - FOXP3.

B. Генетичні дефекти дії інсуліну:

- INSR;
- вроджена генералізована ліподистрофія;
- сімейна парціальна ліподистрофія;
- PIK3R1.

C. Захворювання екзокринної частини підшлункової залози:

- панкреатит;
- травми підшлункової залози/панкреатектомія;
- неоплазія;
- муковісцидоз;
- гемохроматоз;
- переливання препаратів заліза з їх передозуванням.

D. Ендокринопатії:

- акромегалія;
- синдром Кушинга;
- гіпертиреоз;
- феохромоцитома;
- глюкагонома;
- соматостатинома.

E. Діабет, індукований прийомом лікарських засобів:

- лікарські засоби, що викликають інсулінорезистентність та дефіцит інсуліну: глюкокортикоїди, нікотинова кислота, антипсихотичні препарати, інгібітори протеаз 1 покоління, статини;

- лікарські засоби, що можуть викликати дефіцит інсуліну: бета-блокатори, діазоксид, фенітоїн, L-аспарагіназа, пентамідин, тіазидні діуретики;
- лікарські засоби, що можуть спричинювати інсулінорезистентність: бета-адренергічні агоністи, гормон росту.

F. Інфекції:

- вроджена краснуха;
- ентеровірус;
- цитомегаловірус.

G. Нетипові форми імуноопосередкованого діабету:

- антиінсулінові рецепторні антитіла;
- синдром поліендокринної аутоімунної недостатності 1 та 2 типу.

H. Генетичні синдроми, асоційовані з діабетом:

- синдром Дауна;
- синдром Клайнфельтера;
- синдром Шерешевського – Тернера;
- атаксія Фрідрейха;
- міотонічна дистрофія;
- порфірія;
- синдром Прадера – Віллі.

IV. Гестаційний цукровий діабет.

До факторів ризику виникнення ЦД у дітей відносять: перенесені вірусні інфекції (найчастіше – вірус краснухи, Коксаки, вірус кори, цитомегаловірус, ентеровірус, ротавірус), спадкову схильність, стресові стани у дитини або поєднання даних факторів. Інші фактори, які можуть спричинити деструкцію β -клітин підшлункової залози, залишаються невідомими. Процес аутоімунної деструкції β -клітин підшлункової залози, який лежить в основі патогенезу ЦД 1 типу, як правило, розпочинається за декілька місяців або років до моменту клінічної маніфестації симптомів ЦД. Поява діабет-асоційованих аутоантитіл, які є серологічними маркерами аутоімунності β -клітин підшлункової залози (основними є аутоантитіла до GAD, IA2, IAА ZnT8), передує появі ознак ЦД, порядок їх виникнення пов'язаний з HLA – DR-DQ генотипом організму. Наявність даних мар-

Патогенез цукрового діабету 1 типу

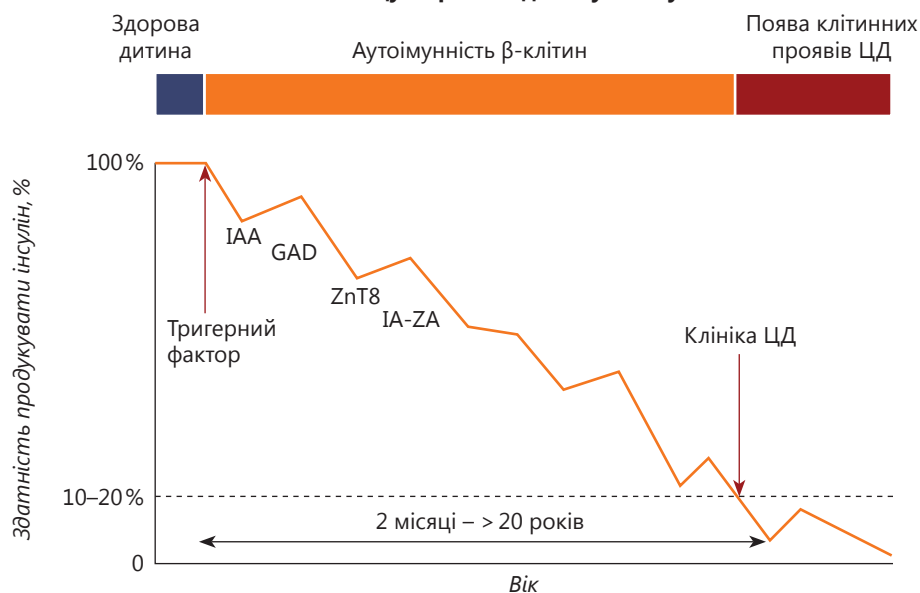


Рис. 5.1. Порядок появи аутоантитіл при ЦД 1 типу залежно від продукуючої здатності β-клітин та віку дитини

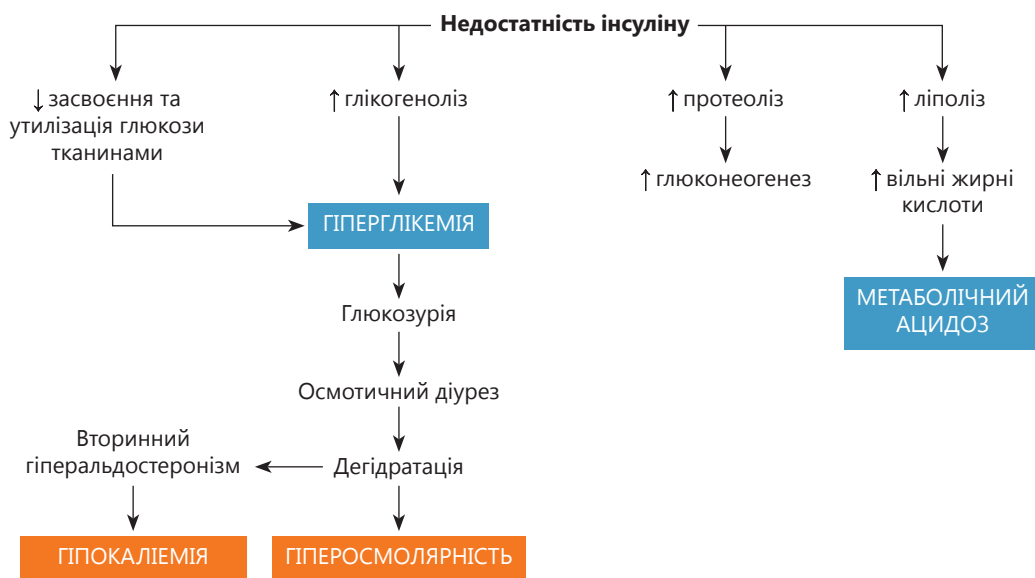


Рис. 5.2. Основні ознаки абсолютної недостатності інсуліну

керів у крові спрощує діагностичний пошук у верифікації типу ЦД та підтверджує діагноз ЦД 1 типу за умови встановленої гіперглікемії.

При аутоімунній деструкції більш ніж 80% β -клітин підшлункової залози розвиваються клінічні ознаки абсолютної інсулінової недостатності.

Клініка

Основними класичними проявами клініки ЦД 1 типу є виражена спрага (може сягати до 4–5 л/добу), часте сечовипускання, втрата маси тіла, підвищений апетит, загальна слабкість. У дітей молодшої вікової групи перші клінічні прояви хвороби можуть бути доволі стертими – дитина стає неспокійною, млявою, відмовляється від ігор, часто з'являється нічне нетримання сечі, що не відразу наштовхує на правильний діагностичний пошук. Проте своєчасна діагностика ЦД є критично важливою для попередження гострих ускладнень ЦД (діабетичний кетоацидоз, кетоацидотична кома), розвиток яких в дитячому віці є дуже швидким.

Маніфестація ЦД, як правило, супроводжується наявністю ацетонемічного синдрому. Поєднання вищезгаданих клінічних проявів та наявності ацетону в сечі першочергово потребує виключення або підтвердження діагнозу цукрового діабету. При приєднанні явищ діабетичного кетозу, а в подальшому розвитку діабетичного кетоацидозу (що часто має місце при маніфестації захворювання), клініка діабетичних симптомів різко наростає, дитина стає млявою, сонливою, з'являється головний біль, виражений запах ацетону в повітрі, спостерігається біль у животі, нудота, повторне блювання. Часто клініка дебюту ЦД маскується під клініку гострого живота ("гастралгічна форма діабетичного кетоацидозу"), в такому випадку без визначення рівня глікемії дитина може бути помилково госпіталізована в хірургічний стаціонар.

При подальшому прогресуванні клініки ЦД у дитини можуть приєднуватись фази порушення свідомості у вигляді оглушення, ступору, сопору, наростають явища інтоксикації, з'являється "шумне" глибоке дихання (дихання Куссмауля). При відсутності лікування неминуче розвивається діабетична кетоацидотична кома та смерть пацієнта.

Ацетонемічний синдром у дітей без наявності клініки цукрового діабету та при умові нормального вмісту рівня глюкози в крові розглядається як окреме захворювання і вимагає іншої тактики ведення та лікування.

Можливі типи ЦД залежно від віку маніфестації захворювання у дітей різних вікових груп

1. Вік маніфестації до 6–12 місяців:

- неонатальний діабет (транзиторний/перманентний) є моногенною формою діабету, маніфестує, як правило, у віці до 6 місяців, рідше – з 6 до 12 місяців. Заключна верифікація діагнозу неонатального діабету можлива лише при проведенні молекулярно-генетичного тестування. Важливість підтвердження неонатального діабету обґрунтована підходами до лікування: велика кількість проведених досліджень виявила, що застосування препаратів сульфанілсечовини покращує глікемічний контроль у пацієнтів з неонатальним ЦД;

- ЦД 1 типу.

2. Вік маніфестації 6 міс. – 10 років:

- ЦД 1 типу;
- ЦД 2 типу (рідко до пубертату).

3. Вік маніфестації старше 10 років:

- ЦД 1 типу;
- ЦД 2 типу;
- Моногенний діабет (MODY) має аутосомно-домінантний тип успадкування, як правило, маніфестує до

Діагностика

25 років, має легкий перебіг та не супроводжується явищами діабетичного кетозу. Моногенний діабет розглядається як група розладів, спричинених домінантною гетерозиготною мутацією в генах, які беруть участь в розвитку та функціонуванні β -клітин підшлункової залози. MODY-діабет часто помилково діагностується як ЦД 1 або ЦД 2 типу. Для остаточної діагностики проводиться молекулярно-генетичне дослідження як хворого, так і членів його сім'ї.

Основні клінічні характеристики ЦД представлені в таблиці 5.2.

Критерії діагностики ЦД засновані на лабораторних показниках рівня глюкози крові та на наявності симптомів ЦД.

Враховуючи гострий початок ЦД 1 типу, при наявності виражених діабетичних симптомів, які включають: загальну слабкість дитини, виражену спрагу, поліурію, наявний запах ацетону у повітрі, рекомендовано негайно визначити рівень цукру крові (незалежно від часу попереднього прийому їжі), та при показнику глікемії більше ніж 11,1 ммоль/л встановити діагноз цукрового діабету. Для остаточного підтвердження, так як і для

Таблиця 5.2. Клінічні характеристики ЦД в дитячій популяції

Ознака ¹	ЦД 1 типу ¹	ЦД 2 типу ^{1,2}	MODY діабет ¹
Вік маніфестації	Дошкільний, підлітковий	Частіше більше 10 років	MODY2: MODY3: підлітки
Ожиріння (ІМТ > 97 Пц)	Відсутнє	Наявне	Відсутнє
Стать	Жін = Чол	Жін > Чол	Жін = Чол
Обтяжена спадковість по ЦД	У 5% випадків	У 75–100% випадків	100%
Антитіла до β -клітин підшлункової залози	85–98%	Негативні	Негативні
Рівень інсуліну, С-пептиду	Знижений	В нормі / підвищений	Знижений
Кетоацидоз	Часто	<ul style="list-style-type: none"> < 33% дітей мають ацетонурію; 5–25% мають ДКА при маніфестації хвороби 	Відсутній
Асоційовані стани	<ul style="list-style-type: none"> аутоімунні захворювання (щитоподібної залози, наднирників, вітиліго); целиакія 	<ul style="list-style-type: none"> <i>acantosis nigricans</i>: – синдром полікістозних яєчників; – метаболічний синдром; – дисліпідемія; – гіпертензія; – НЖХП; – апное під час сну 	<ul style="list-style-type: none"> MODY5: уrogenітальні вади розвитку; MODY8: недостатність екзокринної частини підшлункової залози

¹ Reinher T., *World J Diabetes*, 2013 Dec 15;4(6) : 270–81.

² American Diabetes Association 2019 Standards of Care. *Diabetes Care* 2019;42 (Suppl 1) : S 148–164.

подальшого контролю компенсації захворювання (з частотою 1 р/3 місяці) всім пацієнтам з цукровим діабетом, незалежно від типу ЦД, віку пацієнта, рекомендоване визначення рівня глікованого гемоглобіну в крові (HbA1C).

Критерії діагностики ЦД згідно рекомендацій *International Society of Pediatric Diabetes* (2018) подані в таблиці 5.3.

Повільні темпи діагностики та початку лікувальних дій, особливо у дітей молодшої вікової групи, можуть бути небезпечними та спровокувати швидкий розвиток діабетичного кетоацидозу (ДКА), що в свою чергу є загрозливим для життя дитини. ДКА, діабетична кетоацидотична кома залишається однією з перших причин смертності дітей з ЦД.

Практичному лікарю необхідно пам'ятати, що у 1–5% дітей, які доставлені в відділення невідкладної допомоги з гострими інфекційними захворюваннями, сепсисом, травматичними пошкодженнями, фебрильними судомою, опіками та підвищеною температурою тіла (> 39°C), може спостерігатися стресова гіперглікемія. Випадки важ-

кої гіперглікемії ($\geq 16,7$ ммоль/л) у таких пацієнтів спостерігались у менш ніж 1% дітей та майже 2/3 даних пацієнтів отримували до моменту визначення рівня глікемії внутрішньовенне введення глюкози. У дітей, в яких була виявлена випадкова гіперглікемія без серйозних супутніх захворювань, найчастіше підтверджували діагноз ЦД.

Додатковими методами діагностики ЦД є:

Кетонові тіла – визначення концентрації недоокислених продуктів обміну жирних кислот. Рекомендоване визначення їх рівня в крові (при можливості лабораторії) та/або в сечі. Наявність ацетону в сечі свідчить про наявність діабетичного кетозу/кетацидозу та вимагає невідкладних лікувальних дій у пацієнта з ЦД.

Визначення рівня антитіл (аналіз використовують для підтвердження аутоімунної етіології ЦД – див. вище):

- антитіла до глутаматдекарбоксилази (**анти-GAD65-антитіла**);
- антитіла до тирозинфосфатази (**IA-2, IA-2 β**);

Таблиця 5.3. Критерії діагностики ЦД

1. Класичні симптоми ЦД в поєднанні з рівнем глікемії в плазмі крові $\geq 11,1$ ммоль/л
або:

2. Рівень глюкози плазми крові **натще** $\geq 7,0$ ммоль/л (натще – відсутність прийому їжі протягом 8 годин)

або:

3. Рівень глікемії через 2 години після глюкозного навантаження під час проведення орального тесту толерантності до глюкози $\geq 11,1$ ммоль/л (тест проводиться з розрахунку 1,75 г глюкози/кг ваги дитини, максимум 75 г, розчиненої у воді)¹

або:

4. Глікований гемоглобін (HbA1C) $\geq 6,5\%$ ²

¹ Оральний тест толерантності до глюкози не повинен проводитися при можливості встановлення діагнозу за допомогою визначення рівня глікемії натще або при випадковому вимірюванні рівня глюкози, оскільки це може призвести до наростання гіперглікемії та погіршення стану пацієнта. При маніфестації ЦД 1 типу даний тест не застосовується, проте може бути використаний з метою діагностики ЦД 2 типу або моногенних форм ЦД.

² Утруднена інтерпретація рівня HbA1C спостерігається при наявності коморбідної патології: різні види гемоглобінопатій, певні форми анемії або інші стани, які уражують процес еритропоєзу, можуть впливати на рівень HbA1C.

- антитіла до ендogenous інсуліну (ІАА);
- антитіла до цинк-транспортеру-8 (Zn8).

Концентрація С-пептиду – відображає концентрацію ендogenous інсуліну в організмі. Зниження рівня С-пептиду вказує на ЦД 1 типу (абсолютна недостатність інсуліну), нормальний або підвищений рівень вказує на збережену продукцію інсуліну (при ЦД 2-го типу).

Порушення толерантності до глюкози та порушення глікемії натще

Порушення толерантності до глюкози та порушення глікемії натще є проміжними стадіями в розладах вуглеводного метаболізму між нормальним гомеостазом глюкози та ЦД. Дані розлади метаболізму відповідають стадії переддіабету, вказуючи на відносно високий ризик розвитку ЦД (частіше 2 типу). Ці стани часто можуть бути асоційовані з наявністю метаболічного синдрому, іншими ознаками якого є ожиріння (абдомінальне/вісцеральне), дисліпідемія (високий рівень тригліцеридів, і/або низькі рівні ХС ЛПВЩ) та артеріальна гіпертензія.

З метою діагностики порушення толерантності до глюкози (ПТГ) та/або пору-

шення глікемії натще (ПГН) проводиться оральний тест толерантності до глюкози, який полягає у визначення глікемії натще та через 2 години після глюкозного навантаження (методика див. вище).

Інтерпретація показників рівня глікемії до і після навантаження глюкозою подані в таблиці 5.4.

Диференційна діагностика

Виділяючи основні симптоми ЦД, подано основні нозології, з якими проводиться диференційна діагностика ЦД:

По синдрому спраги та поліурії:

- Нецукровий діабет (центральний / нефрогенний).
- Психогенна полідипсія.
- Захворювання нирок.
- Гіперпаратиреоз.
- Гіперальдостеронізм.

По гіперглікемії:

- Аліментарна гіперглікемія.
- Хвороба та синдром Кушинга.
- Феохромоцитома.
- Тиреотоксикоз.
- Акромегалія.
- Глюкагонома.
- Соматостатинома.
- Гемохроматоз.

Таблиця 5.4. Інтерпретація показників рівня глікемії до та після навантаження глюкозою

Діагноз	Концентрація глюкози в крові (ммоль/л)	
	Натще	Через 2 години після глюкозного навантаження
Норма	> 6,1 (плазма) 3,3–5,5 (капілярна кров)	< 7,8
Порушення глікемії натще	6,1–6,9 (плазма) 5,6–6,0 (капілярна кров)	< 7,8
Порушення толерантності до глюкози	≥ 7,0 (плазма) < 6,1 (капілярна кров)	7,8–11,1
Цукровий діабет	≥ 7,0 (плазма) ≥ 6,1 (капілярна кров)	≥ 11,1

По глікозурії:

- Ниркова глікозурія.
- Синдром Де Тоні – Дебре – Фанконі.
- Аліментарна глікозурія.
- Інтотоксикація.
- Псевдоглікозурія.

Лікування цукрового діабету

Компенсація вуглеводного обміну та досягнення оптимального глікемічного контролю є критично важливими аспектами лікування дитини з ЦД. При відсутності компенсації хвороби, окрім появи класичних діабетичних ускладнень (мікроангіопатій), у дітей може спостерігатися затримка у фізичному, а також статевому розвитку (синдром Моріка, Нобекура).

На сьогодні лікування ЦД включає в себе 3 основні компоненти, які доповнюють одне одного і завжди повинні розглядатися в комплексі з метою досягнення ідеального глікемічного контролю у пацієнта з ЦД. До них належать: дієта при порушеному вуглеводному обміні (з виключенням легкозасвоюваних вуглеводів), дозовані фізичні навантаження, медикаментозне лікування (інсулінотерапія, вживання таблетованих цукрознижуючих засобів або їх комбінація залежно від типу ЦД).

Згідно з рекомендаціями ISPAD, харчування при ЦД у дітей повинне відповідати наступним вимогам: вживання калорій та необхідних мікроелементів відповідно віку дитини, а також бути спрямованим на досягнення належної маси тіла та зросту. Медичним персоналом повинен здійснюватися регулярний моніторинг динаміки росту та прибавки ваги дитини з метою своєчасної діагностики порушень у фізичному розвитку дитини (надлишкова маса тіла, відставання в рості). Оптимальним рекомендованим добовим розподілом речовин в раціоні вважається: 50% вуглеводів, жири – до 35% (з них насичені – до 10%), білки – 10–20%.

Згідно рекомендацій *American Diabetes Association* (ADA 2019), дітям та підліткам, які хворіють на ЦД 1 типу, призначається інтенсифікована схема інсулінотерапії шляхом багаторазових підшкірних ін'єкцій, яка включає 4–5 ін'єкцій на добу залежно від виду інсуліну (генно-інженерний інсулін/аналог інсуліну) або шляхом безперервного підшкірного введення інсуліну за допомогою інсулінової помпи.

Помпова інсулінотерапія на сьогодні є пріоритетним методом лікування ЦД у дітей, не має вікових обмежень щодо використання, дозволяє забезпечити оптимальний глікемічний контроль, мінімізувати гіпоглікемічні епізоди у дітей, знижує ризик виникнення хронічних діабетичних ускладнень (мікроангіопатій).

На рисунку 5.3 зображено інсулінову помпу.

Альтернативним та найбільш поширеним (враховуючи фінансові можливості) способом інсулінотерапії у дітей є методика багаторазових підшкірних ін'єкцій з використанням інсулінової шприц-ручки. Дана методика включає в себе щоденне введення інсуліну короткої/ультракороткої дії перед трьома основними прийомами їжі з метою ліквідації постпрандіальної гіперглікемії (час введення залежить від фармакокінетики).



Рис. 5.3. Інсулінова помпа:

1 – інсулінова помпа;
2, 3 – інфузійний набір, що включає в себе канюлю для підшкірного введення інсуліну

ки інсуліну) та одну/дві ін'єкції базального інсуліну. Місця для ін'єкцій інсуліну: живіт (навколопупкова ділянка) – тут відбувається найшвидша абсорбція інсуліну, передня частина стегна – більш повільна абсорбція, а також латеральна поверхня плеча. При введенні інсуліну важливо попередити пацієнта про можливість виникнення ліподистрофій (уцільнення підшкірно-жирової клітковини внаслідок дії інсуліну) в місцях введення препарату. З метою запобігання їх виникнення рекомендовано змінювати місця введення інсуліну.

Приклад інсулінотерапії за допомогою інсулінової шприц-ручки показано на рисунку 5.4.

Добова доза інсуліну розраховується лікарем-ендокринологом індивідуально і в подальшому часто потребує корекції. Потреба в інсуліні у дитини залежить від багатьох факторів, таких, як: маса тіла, вік, стадія пубертату (як правило, в пубертатному періоді добова потреба в інсуліні підвищується і може досягати 1,5–2 од/кг маси тіла через активну гормональну перебудову організму), наявності інтеркурентних захворювань, а також фізичної активності дитини. Правильно підбраною дозою інсуліну вважається така доза, яка дає змогу досягти цільових значень глікемії у дитини і складає (згідно рекоменда-

цій NICE) натще 4–7 ммоль/л, після їжі – 5–9 ммоль/л, перед сном – 4–7 ммоль/л.

Щоденне вимірювання рівня глікемії (самоконтроль) є надзвичайно важливим аспектом ведення пацієнта з ЦД. З метою визначення рівня глікемії в крові використовується портативний глюкометр або прилад для цілодобового моніторингу глюкози (*Continuous Glucose Monitoring Device*). Згідно рекомендацій ADA (2019) всі діти та підлітки з ЦД 1 типу повинні проводити самоконтроль рівня глюкози в крові до 6–10 разів на добу, включаючи виміри рівня глюкози перед прийомом їжі, через 2 години після прийому їжі, перед сном, та по потребі – при інших ситуаціях (фізична активність, поява клінічних ознак гіпоглікемії тощо).

Прогноз і спостереження

Спостереження за дитиною з ЦД проводиться лікарем-ендокринологом, а також мультидисциплінарною командою фахівців (психолог, дієтолог) та включає (окрім самоконтролю, який здійснює пацієнт в домашніх умовах):

- визначення рівня HbA1C 1 раз/3 місяці – постійно;
- визначення ацетону сечі;
- визначення ліпідного спектра крові;



Рис. 5.4. Інсулінотерапія за допомогою інсулінової шприц-ручки

- визначення альбумін/креатинінового коефіцієнта;
- визначення рівня швидкості клубочкової фільтрації;
- оцінку фізичного та статевого розвитку дитини.

Також щорічно, з метою діагностики діабетичних ускладнень, проводиться огляд окулістом (очне дно) для скринінгу діабетичної ретинопатії, огляд неврологом – для

виявлення ознак діабетичної дистальної сенсорної/сенсорно-моторної полінейропатії, хірургом, стоматологом, урологом, гінекологом-ендокринологом (за потребою).

Супровід дитини з ЦД є складним завданням як для лікарів, так і для батьків дитини з ЦД і завжди потребує налагодженого зв'язку та вчасного реагування у випадку виникнення непередбачуваних ускладнень.

Список літератури

1. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(suppl 1):S13-S27.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014;37(suppl 1):S14-S80.
3. Davidson's Essential of Medicine, edited by J. Alastair Innes, 2 edition, 2015, p. 38
4. EASD E-learning programme "Diagnosis of type1 DM", prof. M.Klip, University of Helsinki, Finland
5. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels, Belgium: 2019, p.35.
6. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018, Pediatric Diabetes, October 2018; 19:7–19
7. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018;19 302–325 Diabetes technologies "Pediatric Diabetes", 2018;19 302–325, Jennifer L. Sherr Martin Tauschmann et al.
8. Rubio-Cabezas O, Edghill EL, Argente J, Hattersley AT. Testing for monogenic diabetes among children and adolescents with antibody-negative clinically defined as type 1 DM, *Diabet Med*. 2009;26(10):1070–1074
9. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, Dimeglio LA. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Trans Res*. 2014;164:110–121