

ВАКЦИНАЦИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА У ДЕТЕЙ



© А.В. Витебская^{1*}, А.Б. Малахов¹, А.Ю. Ртищев²

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

Влияние вакцинации на риск развития сахарного диабета 1 типа (СД1) изучалось различными исследователями на протяжении нескольких десятилетий. Было продемонстрировано, что вакцинация может предотвращать развитие СД1 у грызунов. В обзоре представлены наиболее интересные исследования, организованные в XX в., и результаты мета-анализа, опубликованного в 2016 г. Ни одна из вакцин не продемонстрировала повышение риска СД1. Вопрос, оказывает ли какая-либо схема вакцинации или конкретная вакцина протективное действие, пока остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Пациенты с СД1 относятся к группе риска по заболеваемости управляемыми инфекциями. Детям этой группы рекомендуется проводить вакцинацию в календарные сроки; выбор вакцины и вакцинация внекалендарными прививками определяются индивидуально. Изложены основные принципы вакцинации пациентов с СД1. Рассмотрена роль детского эндокринолога в повышении охвата вакцинацией детей с СД1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вакцинация; сахарный диабет 1 типа; риск

VACCINATION AND DIABETES MELLITUS TYPE 1 IN CHILDREN

© Alisa V. Vitebskaya^{1*}, Alexander B. Malahov¹, Alexey Y. Rtishchev²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Influence of vaccination on the risk of developing diabetes mellitus type 1 (DM1) has been studied by different researchers for several decades. In rodents, vaccination can prevent development of DM1. This review summarises existing literature and discusses the results of a 2016 meta-analysis, pertaining to vaccination and DM1. No vaccines appear to increase the risk of DM1. Additional investigations are needed to determine if vaccines can be considered protective against DM1.

Patients with DM1 are at increased risk of morbidities from controllable infections. Children with DM1 should receive regularly-scheduled vaccinations; choice of vaccines and inoculation with non-regular vaccines should be determined on an individual basis. We present basic principles surrounding vaccination in patients with DM1 and analyse the role of the paediatric endocrinologist in increasing vaccination uptake in children with DM1.

KEYWORDS: vaccination; diabetes mellitus; risk

Специфическая иммунопрофилактика (вакцинация) – массовая, эффективная, рентабельная и доступная медицинская технология, позволяющая предупреждать возникновение инфекционных заболеваний. Благодаря массовой иммунизации в конце 70-х годов прошлого столетия в мире ликвидирована натуральная оспа, во многих странах побеждены полиомиелит, токсические формы дифтерии, значительно сократилась заболеваемость корью, взяты под контроль такие тяжелые инфекции, как врожденная краснуха и гемофильная инфекция (тип b). В соответствии с международной и национальной концепциями расширения иммунизации в задачи вакцинопрофилактики вменены не только снижение/ликвидация заболеваемости, но и обеспечение активно-долголетия [1, 2, 3].

Однако одновременно с увеличением числа вакцин, применяемых у детей, и сокращением инфекционной заболеваемости отмечен рост эпидемиологических показателей заболеваний аутоиммунной природы, в том числе сахарного диабета 1 типа (СД1). Несмотря

на отсутствие доказанной причинно-следственной связи, такое совпадение во времени способствовало усилению антипрививочных настроений в обществе. В противоположность этому некоторые ученые выдвигали предположения, что вакцинация обладает защитным эффектом от СД1 [4–6].

ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНАЦИИ НА РИСК РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

Для изучения связи риска развития СД1 и вакцинации в различные годы было организовано множество масштабных популяционных исследований. С целью анализа результатов этих работ нами был проведен поиск в медицинской литературной базе данных MEDLINE по ключевым словам «вакцинация», «сахарный диабет» и «дети». Результаты наиболее интересных исследований, организованных в XX в., и мета-анализа, проведенного в 2016 г., вошли в данный литературный обзор.



В качестве одной из предпосылок для изучения связи вакцинации и риска развития СД1 послужила публикация работы, выявившей низкую заболеваемость СД1 у мужчин, родившихся в Нидерландах в 1962 г. в период Европейской эпидемии ветряной оспы [7]. Classen и соавт. предположили, что это обусловлено массовой ранней вакцинацией на первом месяце жизни, которая проводилась новорожденным по эпидемиологическим показаниям [8]. Та же группа авторов продемонстрировала, что вакцинация, начиная с первого месяца жизни, может предотвращать развитие СД1 у грызунов [9]. Еще большее снижение риска у грызунов и человека Classen и соавт. наблюдали при сравнении эффектов от вакцинации, начатой на первом месяце жизни, с вакцинацией, начатой после второго месяца жизни. И наоборот, по их данным, более позднее начало вакцинации было ассоциировано с более высоким риском аутоиммунных заболеваний [8, 9].

Однако в дальнейшем оптимистичные результаты исследований Classen были подвергнуты сомнению. В 1998 г. Jefferson и Demicheli опубликовали систематический обзор исследований, изучавших влияние иммунизации на риск СД1. Ни в одном из них не была подтверждена такая взаимосвязь. Необходимо отметить, что в перечисленных исследованиях не изучалась вакцинация против *H. influenza* типа b (Hib) [10].

Позднее Classen и соавт. предположили, что протективный эффект типичен именно для вакцины Hib [11]. Они инициировали совместную работу с группой финских исследователей. При вакцинации 116 000 детей были рандомизированы на введение вакцины по одной из двух схем – четыре инъекции начиная с 3-месячного возраста или однократное введение в 24 мес. Была рассчитана заболеваемость СД1 в первые 10 лет жизни в обеих группах, а также у 128 500 детей, не участвовавших в вакцинации, рожденных в течение 24 мес до данного исследования. Результаты работы продемонстрировали протективный эффект ранней вакцинации Hib [12].

Однако в последующих работах связь между Hib и снижением риска СД1 не была подтверждена. Кумулятивная частота и относительный риск СД1 сравнивались между тремя когортами финских детей. Дети в первой группе родились в течение 24 мес до включения Hib в национальный календарь (с октября 1983 г. по сентябрь 1985 г.). Вторую группу составили дети, вакцинированные в соответствии с новым календарем, включавшим Hib (с октября 1985 г. по август 1987 г.), в 3-месячном возрасте и позднее, а в третью группу – пациенты, вакцинированные в 24 мес. Позднее, в декабре 1997 г., в соответствии с национальным регистром, среди участников исследования были выделены пациенты, заболевшие СД1. Различий между группами по риску СД1 в течение 10-летнего периода наблюдения выявлено не было [13].

В 1999 г. были опубликованы результаты проспективного когортного исследования по изучению этиологии аутоиммунного поражения бета-клеток, проведенного в Колорадо, США, окончательно опровергшие протективные эффекты Hib. У 25 детей из 317, имевших родственника первой степени, больного СД1, были выявлены аутоиммунные маркеры СД1 (антитела к инсулину, глутаматдекарбоксилазе (GAD), бета-клеткам (IA-2)).

Остальные 292 ребенка составили группу контроля. Между группами не было различий по доле пациентов, вакцинированных против гепатита В, Hib, полиомиелита, дифтерии, столбняка, коклюша до 9 месяцев; по соотношению детей, вакцинированных при рождении или в более поздние сроки, по среднему возрасту первой вакцинации. На основании этого были сделаны выводы, что изменение графика вакцинации в раннем возрасте не оказывает влияния на риск развития аутоиммунного поражения бета-клеток, ведущего к СД1 [14].

Аналогичные результаты были продемонстрированы в общенациональном исследовании, организованном по принципу «случай-контроль», изучавшем влияние отдельных вакцин и времени вакцинации в Швеции. В него было включено 339 детей от 0 до 14 лет, недавно заболевших СД1, и 528 детей группы контроля. Ни одна из вакцин против туберкулеза, ветряной оспы, столбняка, коклюша, краснухи и эпидемического паротита или их комбинация не повышали риск СД1. Интересно, что в данной работе небольшое снижение риска СД1 было отмечено у пациентов, вакцинированных против кори [15].

Протективный эффект вакцинации против кори и других инфекций изучался еще в одном масштабном исследовании. В 1982 г. в Финляндии была внедрена повсеместная вакцинация от кори, краснухи и паротита для детей от 1,5 до 6 лет. Анализ эпидемиологических показателей выявил рост заболеваемости СД1 у детей от 0 до 14 лет до 1987 г. с последующей стабилизацией начиная с 1988 г. По результатам анализа эпидемиологических данных и определения титра антител к вирусу эпидемического паротита у детей с СД1 в данном исследовании было выдвинуто предположение, что снижению риска развития СД1 способствовала элиминация натурального вируса эпидемического паротита [16].

Влияние вакцинации против коклюша на риск развития СД1 изучалось в аналогичном исследовании, организованном в Швеции. Заболеваемость по данным национального регистра СД1 сравнивалась между когортами детей от 0 до 12 лет, рожденных до (1978–1979 гг.) и после (1980–1981 гг.) того, как вакцинация против коклюша была исключена из Шведского национального календаря прививок. Связи между вакцинацией против коклюша и заболеваемостью СД1 выявлено не было [17].

Таким образом, в XX в. были проведены серьезные исследования по влиянию сроков вакцинации и применения основных вакцин на риск СД1. Итоги были подведены специальной рабочей группой, включавшей специалистов из различных отраслей медицины. Эксперты подтвердили, что отдельные вакцины обладают протективным эффектом против СД1 у животных, но данные, полученные при исследованиях на людях, были расценены как неубедительные. Вместе с тем было подчеркнуто, что ни одна из вакцин не продемонстрировала повышение риска СД1 у человека [5, 18].

В XXI в. работы по изучению влияния вакцинации на риск развития СД1 были продолжены, и накопленный материал, по мнению ряда авторов, требовал обобщения. Во-первых, недостатком большинства эпидемиологических исследований, изучавших связь между вакцинацией и риском СД1, был небольшой размер выборки. Во-вторых, результаты изучения влияния отдельных вакцин были разбросаны по целому ряду работ. В связи

Таблица 1. Характеристики исследований, включенных в мета-анализ [19]

| № | Авторы исследования, год публикации | Дизайн | Основная группа исследования (число участников) | Источник данных о группе контроля (число участников) |
|----|-------------------------------------|----------------------------------|---|--|
| 1 | Glatthaar C. et al., 1988 [27] | Случай-контроль | Западно-Австралийское школьное исследование (Western Australia school survey), 1972–1984 гг. (194) | Западно-Австралийские школьники (753) |
| 2 | Blom L. et al., 1991 [16] | Случай-контроль | Шведский национальный регистр диабета (Swedish national diabetes register) 1985–1986 гг. (339) | Шведский популяционный регистр (538) |
| 3 | Telahun M et al., 1994 [32] | Случай-контроль | Эфиопские диабетические клиники (Ethiopian hospital diabetes clinics) до 1992 г. (41) | Обращения в одну из эфиопских больниц (99) |
| 4 | Verge C.F. et al., 1994 [28] | Случай-контроль | Новый регистр диабета Южного Уэльса (New South Wales diabetes register) 1990–1991 гг. (217) | Школьные, дошкольные и амбулаторные медицинские центры (258) |
| 5 | Parent M.E. et al., 1997 [31] | Случай-контроль | Монреальский диабетический регистр (Montreal diabetes register) 1976–1991 гг. (93) | Общественное исследование (2903) |
| | | | Монреальский диабетический регистр (Montreal diabetes register) 1982–1986 гг. (249) | Друзья (431) |
| 6 | Karvonen M. et al., 1999 [13] | Когортное | Финский национальный диабетический регистр (Finnish national diabetes register), 1983–1997 гг. (886) | Финский медицинский регистр рождаемости (372 901) |
| 7 | Rami B. et al., 1999 [20] | Случай-контроль | Венский регистр диабета (Vienna diabetes register), 1989–1994 гг. (114) | Венские школьные регистры (495) |
| 8 | EURODIAB, 2000 [4] | Случай-контроль | Национальный диабетический регистр Латвии 1989–1994 гг. (141) | Популяционный регистр (324) |
| | | | Национальный диабетический регистр Литвы 1989–1994 гг. (117) | Поликлиники (269) |
| | | | Национальный диабетический регистр Люксембурга 1989–1995 гг. (59) | Школы, дошкольные учреждения (178) |
| | | | Бухарестский диабетический регистр 1989–1994 гг. (82) | Регистр по оказанию медицинской помощи (277) |
| | | | Йоркширский диабетический регистр 1994–1995 гг. (208) | Регистры врачей общей практики (409) |
| | | | Северный Ирландский диабетический регистр 1990–1992 гг. (189) | Регистры врачей общей практики (465) |
| 9 | DeStefano F. et al., 2001 [29] | Случай-контроль | Записи Американской организации по поддержанию здоровья (US health maintenance organization records) 1988–1997 гг. (252) | Включенные пациенты (768) |
| 10 | Black S.B. et al., 2001 [30] | Рандомизированное контролируемое | Северно-калифорнийская Кайзеровская постоянная программа оказания медицинской помощи (Northern California Kaiser Permanente Medical Care Program) (8 605) | Участники программы (35 373) |
| 11 | Montgomery S.M. et al., 2002 [21] | Когортное | Британское когортное исследование (British cohort study) 1970–1980 гг. (13) | Британское когортное исследование (7 079) |

| № | Авторы исследования, год публикации | Дизайн | Основная группа исследования (число участников) | Источник данных о группе контроля (число участников) |
|----|-------------------------------------|-----------------|---|--|
| 12 | Altobelli E. et al., 2003 [22] | Случай-контроль | Диабетический регистр Абруццо (Abruzzo diabetes register) 1990–1996 гг. (136) | Национальная система здравоохранения (272) |
| 13 | Hviid A. et al., 2004 [6] | Когортное | Датский национальный госпитальный регистр (Danish National Hospital Register) за 1990–2001 гг. (681) | Датская гражданская система регистрации (739 013) |
| 14 | Karavanaki K. et al., 2008 [23] | Случай-контроль | Британская исследовательская база данных общеврачебной практики (UK General Practice Research Database) (367) | Исследовательская база данных врачей общей практики (4579) |
| 15 | Cardwell C.R. et al., 2008 [24] | Случай-контроль | Две педиатрические больницы в Афинах (Two pediatric hospitals in Athens) 1999–2000 гг. (127) | Обращения в больницу (150) |
| 16 | Skrodenienė E. et al., 2010 [25] | Случай-контроль | Каунасская университетская клиника (Kaunas University Clinic) в 1996–2000 гг. (124) | Амбулаторное отделение (78) |
| 17 | Bardage C. et al., 2011 [26] | Когортное | Регистр оказания медицинской помощи Государственного совета Стокгольма (Healthcare register for Stockholm Country Council) 2009–2010 гг. (89) | Популяционный регистр (468 927) |

с этим было решено суммировать наиболее значимые из них. В результате поиска в международных медицинских литературных базах данных MEDLINE и EMBASE были проанализированы все доступные работы, опубликованные с 1947 по 2013 гг. Отбирались исследования, посвященные вакцинации детей и молодых взрослых с СД1, включавшие группу сравнения без СД1, содержавшие данные о распространенности вакцинации в этих группах или продемонстрировавшие отношение шансов и относительный риск для ассоциации между вакцинацией и СД1 [19].

Таким образом, в мета-анализ вошло 17 работ – 11 из Европы [4, 6, 13, 15, 20–26], по 2 из Австралии [27, 28] и США [29, 30] и по 1 из Канады [31] и Африки [32] (табл. 1). Среди перечисленных исследований было одно рандомизированное и четыре когортных, а остальные были организованы по принципу случай-контроль [19].

Таким образом, мета-анализ, опубликованный в 2016 г., объединил данные 13 323 детей с СД1, что обеспечило его высокую статистическую значимость. Проведено изучение влияния 11 различных вакцин, среди которых наиболее часто встречались вакцины против кори, краснухи, паротита и коклюша, в то же время вакцины против вируса гриппа H1N1, клещевого энцефалита, гепатита В, менингита С и ветряной оспы упоминались лишь в одной из 17 работ [19].

В результате проведенной масштабной работы предположение, что иммунизация вносит свой вклад в риск СД1, не получило подтверждения. Мета-анализ также не выявил ассоциации между применением какой-либо из 11 представленных в исследованиях вакцин и риском СД1. Как и в конце XX в., результаты исследования не подтвердили данные, полученные на грызунах, что время вакцинации влияет на риск развития СД1.

Однако необходимо отметить, что лишь два включенных в мета-анализ исследования изучали влияние сроков вакцинации [13, 29]. Было высказано предположение, что дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение влияния сроков вакцинации [19].

После проведения мета-анализа в 2017 г. были опубликованы результаты еще одного когортного исследования, проанализировавшего исходы 20 540 вакцинаций, проведенных у 1918 детей в первые 2 года жизни, которое также не выявило повышения риска СД1. Интересно отметить, что в этом исследовании первоначально были получены данные о повышении риска СД1 при применении вакцины против клещевого энцефалита, однако при увеличении когорты (добавление еще 295 420 случаев применения такой вакцины) это не подтвердилось [33].

Подводя итоги опубликованных к настоящему моменту работ, можно с уверенностью утверждать, что вакцинация не повышает риск развития СД1. Вопрос, оказывает ли какая-либо схема вакцинации или конкретная вакцина протективное действие, пока остается открытым и требует дальнейшего изучения.

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В СООТВЕТСТВИИ С НАЦИОНАЛЬНЫМ КАЛЕНДАРЕМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

Эффективность и безопасность вакцинации детей, больных СД1, наряду с другими группами детей с нарушенным состоянием здоровья, активно изучается. Пациенты с хроническими заболеваниями, в том числе с СД1, входят в группу риска по заболеваемости управляемыми инфекциями и требуют индивидуального подхода при вакцинации [3, 34–36].

Основные проблемы, подчеркивающие актуальность изучения вакцинации детей с СД1, можно сформулировать следующим образом:

- высокий риск тяжелого течения и развития осложнений инфекционных заболеваний у детей с СД1, что подчеркивает актуальность вакцинации с целью сохранения жизни и здоровья пациентов с СД1;
- сниженный поствакцинальный иммунитет у пациентов с СД1, нередко требующий индивидуального подхода к ревакцинации;
- наличие временных противопоказаний к проведению вакцинации в виде декомпенсации СД1;
- низкий охват вакцинацией пациентов с СД1 в целом, особенно против гриппа и пневмококковой инфекции, вследствие недостаточного уровня мотивации как пациентов, так и отдельных медицинских работников [3, 34–36].

Программы иммунопрофилактики и национальные календари вакцинации постоянно совершенствуются. Это связано с изменением эпидемиологической ситуации в отдельных странах и мире в целом, созданием новых вакцинных препаратов, совершенствованием системы здравоохранения, эффективности и безопасности вакцин. В России вакцинопрофилактика является государственной политикой, регламентируемой соответствующими нормативными актами [2, 37]. Современный календарь профилактических прививок в России включает профилактику 12 инфекций: гепатита В, туберкулеза, пневмококковой инфекции, дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции, кори, краснухи, паротита, гриппа [37]. Специалисты по вакцинации в различных странах рекомендуют детям с СД1 проводить иммунизацию всеми вакцинами в декретированные сроки в соответствии с Национальными календарями профилактических прививок [37–40].

Вакцинация против вирусного гепатита В актуальна для пациентов с СД1, так как заболеваемость вирусным гепатитом В у детей с СД1 превышает популяционную в 2–7 раз. По результатам ряда исследований поствакцинальный иммунитет к гепатиту В у пациентов с СД1 ниже, чем в популяции в целом. Причем продолжительность заболевания, проводимая терапия, наличие осложнений и показатели компенсации углеводного обмена не влияют на иммунный ответ [41]. По мнению российских специалистов, наличие у ребенка или подростка с СД1 нескольких осложнений диабета, нарушение календаря вакцинации или сомнительный прививочный анамнез считаются показаниями для проведения серологических исследований с целью выявления серонегативных лиц для последующей вакцинации [35, 42].

Вакцинация против туберкулеза чрезвычайно важна для пациентов с СД1 в связи с тем, что сахарный диабет рассматривается фтизиатрами как один из факторов риска развития туберкулеза [43].

Вакцинация против пневмококковой инфекции была включена в Национальный календарь с 2014 г. В предшествующие годы пациентам с СД1 рекомендовалось прививать от этой инфекции по индивидуальному графику, чему был посвящен ряд исследовательских работ и публикаций [34, 44]. Помимо стандартной схемы вакцинации, в настоящее время детям с СД1 после первичного введения конъюгированных вакцин (ПКВ) в воз-

расте 2 лет и старше рекомендовано дополнительное введение полисахаридной пневмококковой вакцины (ППСВ23). При этом интервал между введениями вакцин должен составлять не менее 8 нед. В случае, когда ребенку не проводилась вакцинация в декретированном возрасте, а ребенок старше 2 лет, первичная вакцинация всегда должна начинаться с ПКВ. Если ранее ребенок получил ППСВ23, то ему также дополнительно должна быть введена ПКВ с интервалом 8 нед или более [45, 46]. Такой подход обусловлен воздействием вакцин на разные звенья иммунитета, а также наблюдаемой у пациентов с СД1 сниженной выработкой антител по сравнению с пациентами без диабета [47]. Эффективной с точки зрения профилактики респираторных инфекций считается также сочетанная вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, позволяющая снизить заболеваемость ОРВИ в 2 раза, а развитие осложнений, требующих антибиотикотерапии, – более чем в 3 раза [48].

Вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка детей с СД1 не отличается от рекомендованной для здоровых детей. Считается, что у детей с СД1, в отличие от взрослых, ответ выработкой антител на столбнячный и дифтерийный анатоксин не снижен; титр антител может снижаться по мере увеличения длительности заболевания [39]. Для детей с СД1 через 3 года после первой ревакцинации отечественными исследователями рекомендуется проведение серологического исследования с решением вопроса о последующей иммунизации серонегативных лиц АДС-анатоксином [42].

Вакцинация против полиомиелита детей первого года жизни проводится трехкратно: первые 2 введения инактивированной вакциной, 3-е введение и последующая ревакцинация – живой оральной полиомиелитной вакциной [37]. Учитывая частые госпитализации пациентов с СД1, вакцинацию этой группы детей рекомендуют проводить инактивированными вакцинами [34–35]. У пациентов с СД1 отмечается недостаточная продукция поствакцинальных антител и меньший период их сохранения по сравнению со здоровыми детьми. В связи с этим при неблагоприятной эпидемиологической ситуации пациентам в возрасте от 7 до 18 лет, получившим 5–8 доз при продолжительности СД1 3 года и более и при наличии более 3 осложнений, следует давать дополнительную дозу вакцины без серологического обследования [42].

Вакцинация против гемофильной инфекции, кори, эпидемического паротита, краснухи детей с СД1 проводится в соответствии с общепринятыми рекомендациями [37].

Вакцинация против гриппа в качестве обязательной вошла в Национальный календарь прививок с 2006 г., но дети школьного возраста и раньше традиционно прививались в рамках календаря по эпидемиологическим показаниям [49]. В связи с тяжелым течением гриппа у пациентов с СД1 считается, что вакцинация против этой инфекции должна быть рутинной практикой и проводиться ежегодно до периода подъема заболеваемости [35]. Согласно эпидемиологическим исследованиям по результатам эпидемий гриппа, наличие эндокринных заболеваний, в частности СД1, является фактором риска, повышающим летальность. Вакцинация позволяет эффективно защитить подобных пациентов в период

эпидемии. Важно отметить, что, например, во время эпидемии 2014–2015 гг. никто из умерших не был вакцинирован [50].

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ, НЕ ВХОДЯЩИХ В ОБЯЗАТЕЛЬНЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРИВИВОК

Наряду с Национальным календарем профилактических прививок, существует перечень профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям. В Российской Федерации он включает вакцинацию против туляремии, чумы, бруцеллеза, сибирской язвы, бешенства, лептоспироза, клещевого вирусного энцефалита, лихорадки Ку, желтой лихорадки, холеры, брюшного тифа, вирусного гепатита А, шигеллез, менингококковой инфекции, кори, вирусного гепатита В, дифтерии, эпидемического паротита, полиомиелита, пневмококковой инфекции, ротавирусной инфекции, ветряной оспы, гемофильной инфекции [37].

Отечественные специалисты по вакцинации считают, что детям с СД1 дополнительно показана вакцинация против гепатита А, ветряной оспы. При неблагоприятной эпидемиологической ситуации проводят иммунизацию против клещевого энцефалита, менингококковой инфекции и инфекций, актуальных для путешественников [35].

Тактика вакцинации, предлагаемая специалистами по вакцинации из разных стран, в целом согласуется с приведенными данными. Обычно рекомендуется вакцинация по календарю прививок или индивидуальная селективная вакцинация с обязательной иммунизацией против гриппа, пневмококковой инфекции, вирусного гепатита В. Дополнительные вакцины следует применять лишь после индивидуальной оценки соотношения риска и пользы [39, 40]. Календарь вакцинации США, так же как и Российский, рекомендует детям с СД1 проводить иммунизацию всеми вакцинами в декретированные сроки. Кроме входящих в Российский национальный календарь, в него включены вакцины против ротавирусной инфекции, гепатита А, менингококковой инфекции и ветряной оспы [38, 46]. Согласно Российскому календарю, вакцинация против этих инфекций рекомендуется по эпидемиологическим показаниям [37].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ С СД1

Так как при проведении прививок пациентам с СД1 требуется индивидуальный подход, часто возникают вопросы о наличии противопоказаний к вакцинации. Современные достижения в области иммунологии позволили всесторонне изучить и понять основные вопросы инфекционного и вакцинального процессов, избавиться от неоправданных сомнений перед проведением прививок не только здоровым детям, но и имеющим хронические заболевания, сократить список противопоказаний без увеличения частоты нежелательных явлений и осложнений.

В качестве постоянных медицинских противопоказаний к проведению вакцинации в рамках Национального календаря следует рассматривать сильные реакции (повышение температуры выше 40 градусов, отек и гиперемия

в месте введения более 8 см) и поствакцинальные осложнения (анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции, генерализованные инфекции и т.п.) на предыдущее введение вакцины, иммунодефицитные состояния. Кроме этого, существуют отдельные противопоказания для введения конкретных вакцин, обусловленные перекрестными аллергическими реакциями [51].

В современных условиях все временные противопоказания можно подразделить на 2 категории:

- повышающие риск развития поствакцинального неблагоприятного события;
- затрудняющие интерпретацию причины серьезного неблагоприятного события при условии его появления в поствакцинальном периоде.

К первой относятся патологические состояния, на фоне которых вакцинация повышает риск развития серьезного неблагоприятного события или может существенно обострить его течение. Например, прививки АКДС детям с прогрессирующим течением неврологической патологии или афебрильными судорогами неясной этиологии, так как с позиций доказательной медицины установлено повышение риска развития судорог в этой клинической ситуации. Живые вакцины у лиц с иммунодефицитом могут вызвать генерализованную инфекцию, поэтому их не используют для вакцинации или применяют с рядом ограничений (например, ВИЧ-инфицированным детям) [2, 34, 51].

Вторая категория временных противопоказаний включает состояние прививаемого пациента, которое само по себе может привести к нежелательным явлениям. Например, острые или обострения хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок. Плановая вакцинация в случае острого заболевания откладывается до выздоровления (или периода реконвалесценции), хотя опыт проведения прививок по эпидемическим показаниям в таких случаях показал хорошую иммуногенность и низкую реактогенность вакцин. Это связано с тем, что развитие осложнения основного заболевания или его неблагоприятный исход могут быть истолкованы как следствие проведенной вакцинации. Врач определяет необходимый интервал (в пределах 2–4 нед), руководствуясь, в первую очередь, степенью риска развития осложнения заболевания. Вакцинация по тем же соображениям не проводится во время обострения хронической болезни: она откладывается до наступления ремиссии – полной или максимально достижимой, в том числе на фоне поддерживающего лечения (кроме иммуносупрессивного) [34, 51].

«Поддерживающее лечение хронических заболеваний», в том числе эндокринными препаратами, относится к числу ложных противопоказаний для вакцинации и не должно служить поводом для отвода от прививок [51].

С учетом возможных временных противопоказаний у пациентов с СД1 специалистами по вакцинопрофилактике разработаны следующие практические рекомендации по проведению вакцинации у детей с СД1:

- профилактическую иммунизацию проводят в декретированные сроки при условии, что ребенок находится в клинко-метаболической компенсации или субкомпенсации СД 2–4 нед перед вакцинацией;

Таблица 2. Критерии компенсации углеводного обмена у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа [51–52].

| Уровень контроля | Идеальный | Оптимальный (компенсация) | Субоптимальный (субкомпенсация) | Высокий риск осложнений (декомпенсация) |
|---------------------------------|-----------|---------------------------|---------------------------------|---|
| ГП натощак или до еды, ммоль/л | 3,6–5,6 | 4–8 | >8 | >9 |
| ГП через 2 ч после еды, ммоль/л | 4,5–7,0 | 5–10 | 10–14 | >14 |
| ГП перед сном, ммоль/л | 4,0–5,6 | 6,7–10 | <4,2 или >9,0 | <4,0 или >11,0 |
| ГП ночью, ммоль/л | 3,6–5,6 | 4,5–9 | <4,2 или >9,0 | <4,0 или >11,0 |
| HbA _{1c} , % | <6,5 | <7,5 | 7,5–9,0 | >9,0 |

Примечания: ГП – глюкоза плазмы

- перед вакцинацией необходимо провести исследование гликемии натощак, глюкозурии в течение суток, сделать анализ мочи на ацетон;
- профилактическую вакцинацию проводят на фоне основного лечения – диеты и инсулинотерапии;
- при техническом выполнении иммунизации следует обратить внимание на наличие липодистрофий у детей, больных СД;
- в поствакцинальном периоде необходим контроль педиатра (при возможности, детского эндокринолога) за общим состоянием ребенка, температурой тела в течение 3 дней после вакцинации, наличием местных реакций, а также симптомов декомпенсации СД; при наличии показаний следует скорректировать диету и инсулинотерапию;
- при профилактической вакцинации детей остаются в силе противопоказания, регламентированные инструкцией по профилактической иммунизации детей, не страдающих СД, а также при декомпенсации СД [35].

С точки зрения детского эндокринолога данные рекомендации требуют уточнения по вопросу, касающемуся оценки компенсации и субкомпенсации СД1. Международная ассоциация по сахарному диабету у детей и подростков ISPAD и Российская ассоциация эндокринологов рекомендуют для использования следующие критерии (табл. 2).

Необходимо подчеркнуть, что приведенные значения показателей углеводного обмена являются основополагающими, так как для каждого ребенка с учетом его особенностей могут быть рекомендованы индивидуальные целевые показатели гликемии [52, 53].

В соответствии с рекомендациями по вакцинации детей с СД1 и критериями оценки компенсации и субкомпенсации остается нерешенным вопрос о возможности вакцинации детей и подростков с хронической декомпенсацией СД1, которые имеют высокий риск развития осложнений СД1 и вследствие этого особенно высокий риск тяжелого течения инфекционных заболеваний. С нашей точки зрения, учитывая необходимость предшествующего вакцинации 2–4-недельного периода компенсации или субкомпенсации, вакцинацию подобных пациентов целесообразно проводить в период пребывания в стационаре детского эндокринологического профиля либо сразу после выписки.

ОХВАТ ВАКЦИНАЦИЕЙ ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Еще одним интересным направлением исследований является изучение охвата вакцинацией пациентов с СД1,

а также связи с рекомендациями медицинского персонала.

Динамика охвата прививками против гриппа пациентов с СД1 в нашей стране была изучена в Нижегородской области. В 2007 г. против гриппа было привито лишь 10,3% детей с СД1. В период пандемии гриппа в 2009 г. отмечен рост показателя охвата вакцинацией до 21,8%. В первый сезон постпандемического периода (2010 г.) дети с СД1 продолжали прививаться в 17,3% случаев, но уже в 2012 г. этот показатель снизился до уровня 2007 г. При анализе факторов, которые могли бы повлиять на охват вакцинацией, выяснилось, что дети, в том числе пациенты с диабетом, проживающие в сельской местности, значимо чаще получали прививки против гриппа, чем проживающие в городах области и областном центре. Ведущим фактором, значительно повышающим вероятность вакцинации детей с СД1, оказалось наличие осложнений СД1 [49].

Подобная неудовлетворительная картина типична не только для отечественного здравоохранения. Например, в Италии при анализе данных 7 центров, наблюдающих детей с СД1, выяснилось, что в период пандемии гриппа вакцинация против гриппа H1N1 была проведена лишь у 29,3% пациентов [54].

В Великобритании через 10 лет после введения вакцинации групп риска, к которым относятся пациенты с СД1, против гриппа и пневмококковой инфекции, был проведен опрос пациентов и медицинских работников. Оказалось, что все пациенты проводили вакцинацию в соответствии с календарем прививок, но лишь 23,3% были вакцинированы против гриппа в год, предшествующий исследованию, и 46,7% – в текущий. Лишь 1,7% пациентов в течение жизни были привиты против пневмококковой инфекции. При опросе медицинских работников выяснилось, что 11 из 17 консультантов и 10 из 17 медсестер рекомендуют пациентам проводить вакцинацию против гриппа, и соответственно 2 и 1 – против пневмококка. Причем в 9 центрах из 17 рекомендации консультантов и медсестер не совпадали [55].

В аналогичном исследовании, проведенном в Бразилии, выяснилось, что о рекомендации и возможности бесплатно прививать детей с СД1 23-валентной вакциной против пневмококка и вакциной против гриппа было известно 44,7% родителей пациентов, 36,1% родителей знали лишь об одной из вакцин, а 19,2% не имели какой-либо информации о праве ребенка получить данные прививки [56].

Изучение факторов, которые могут повлиять на принятие решения по вакцинации, проведенное в Канаде,

показало, что педиатры часто не решаются прививать пациентов высокого риска против гриппа, так как не обладают достаточным опытом по их вакцинации. Основным источником информации, способным изменить отношение к проблеме здоровья и вакцинации, являются частые и своевременные рекомендации и комментарии специалистов любого уровня [57].

Считается, что вакцинация против гриппа пациентов с СД1 должна стать рутинной практикой, наряду с исследованием HbA_{1c}, микроальбуминурии, профилактикой неврологических осложнений и поражения глаз. Большое значение в лечении пациентов с СД1 имеет регулярное терапевтическое обучение вопросам управления заболеванием, поэтому важным инструментом повышения охвата прививками может стать информирование детей и их родителей. Однако в России в плане занятий Школ диабета вопросы вакцинации, в том числе и против гриппа, как правило, не рассматриваются [58].

Участие эндокринологов является также важным для повышения охвата вакцинацией пациентов с СД1. В исследованиях продемонстрировано, что привитость против гриппа может несколько повыситься, если к вакцинации привлекаются узкие специалисты [57]. Опрос эндокринологов, проведенный в США, показал, что большинство из них в период пандемии 2009–2010 гг. рекомендовали детям с СД1 типа вакцинацию против гриппа H1N1, но только 52% согласились участвовать в прививочной кампании, в то время как 73% участвовали в прививочных кампаниях против сезонного гриппа. Менее половины опрошенных сообщали о своем желании рекомендовать прививки против гриппа при будущих пандемиях [59]. По результатам исследования охвата вакцинацией взрослых пациентов с СД1, проведенного в США в 2015 г., выяснилось, что лишь 19,6% диабетологов, обучающих пациентов, рассказывают или обсуждают с пациентами вопросы вакцинации [60]. По мнению

отечественных исследователей, для повышения охвата вакцинацией пациентов с СД1 следует координировать усилия как школьных врачей, так и участковых педиатров. В подготовке к вакцинации пациентов с СД1 особое внимание следует уделить усилению роли детского эндокринолога [58].

Накопленные в мире к настоящему моменту медицинские знания свидетельствуют, что вакцинация не повышает риск развития СД1 у детей. Этот факт позволяет уверенно рекомендовать ее проведение сибсам и другим близким родственникам пациентов с СД1.

Для пациентов с уже дебютировавшим СД1 вакцинация является очень важным методом профилактики инфекций и их осложнений, так как заболевание непривитого ребенка с СД1 неминуемо приводит к декомпенсации углеводного обмена, что утяжеляет течение болезни. В качестве специфического временного противопозказания для проведения вакцинации следует рассматривать только декомпенсацию диабета. Необходимо проводить разъяснительную работу с родителями пациентов об особенностях вакцинации при СД1.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явного и потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Витебская А.В. – концепция и дизайн статьи, анализ литературы, написание текста, редактирование; Малахов А.Б. – анализ литературы, написание текста, редактирование; Ртищев А.Ю. – анализ литературы, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Health Organization. *Summary of the October 2017 meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization*. Geneva: WHO; 2017.
- Федеральный закон Российской Федерации № 17-ФЗ от 17 сентября 1998 г. «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». [Federal Law of Russian Federation №17-FZ of 17 September 1998 "Ob immunoprofilaktike infektsionnykh bolezney" (in Russ.)]
- Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине*. / Под ред. Костинова М.П., Чучалина Ф.Г. – М.: Атмосфера; 2016. [Kostinov MP, Chuchalin FG, editors. *Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii v respiratornoy meditsine*. Moscow: Atmosfera; 2016. (In Russ.)]
- The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Infections and vaccinations as risk factors for childhood Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a multicentre case-control investigation. *Diabetologia*. 2000;43(1):47-53. doi: 10.1007/s001250050006
- Kaila B, Taback SP. The Effect of Day Care Exposure on the Risk of Developing Type 1 Diabetes: A meta-analysis of case-control studies. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1353-1358. doi: 10.2337/diacare.24.8.1353
- Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1398-1404. doi: 10.1056/NEJMoa032665
- Drykoningen CEM, Mulder ALM, Vaandrager GJ, et al. The incidence of male childhood Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is rising rapidly in The Netherlands. *Diabetologia*. 1992;35(2):139-142. doi: 10.1007/bf00402545
- Classen JB, Classen DC. Immunization in the First Month of Life may Explain Decline in Incidence of IDDM in the Netherlands. *Autoimmunity*. 2009;31(1):43-45. doi: 10.3109/08916939908993858
- Classen JB. The Timing of Immunization Affects the Development of Diabetes in Rodents. *Autoimmunity*. 2009;24(3):137-145. doi: 10.3109/08916939608995359
- Jefferson T, Demicheli V. No evidence that vaccines cause insulin dependent diabetes mellitus. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(10):674-675.
- Classen JB, Classen DC. Public should be told that vaccines may have long term adverse effects. *BMJ*. 1999;318(7177):193-193. doi: 10.1136/bmj.318.7177.193
- Eskola J, Kayhty H, Takala AK, et al. A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive Haemophilus influenzae type b disease. *N Engl J Med*. 1990;323(20):1381-1387. doi: 10.1056/NEJM199011153232004
- Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J. Association between type 1 diabetes and Haemophilus influenzae type b vaccination: birth cohort study. *BMJ*. 1999;318(7192):1169-1172. doi: 10.1136/bmj.318.7192.1169
- Graves PM, Barriga KJ, Norris JM, et al. Lack of association between early childhood immunizations and beta-cell autoimmunity. *Diabetes Care*. 1999;22(10):1694-1697. doi: 10.2337/diacare.22.10.1694
- Blom L, Nyström L, Dahlquist G. The Swedish childhood diabetes study. *Diabetologia*. 1991;34(3):176-181. doi: 10.1007/bf00418272
- Hyöty H, Hiltunen M, Reunanen A, et al. Decline of mumps antibodies in Type 1 (insulin-dependent) diabetic children and a plateau in the rising incidence of Type 1 diabetes after introduction of the mumps-measles-rubella vaccine in Finland. *Diabetologia*. 1993;36(12):1303-1308. doi: 10.1007/bf00400810

17. Heijbel H, Chen RT, Dahlquist G. Cumulative Incidence of Childhood-Onset IDDM is Unaffected by Pertussis Immunization. *Diabetes Care*. 1997;20(2):173-175. doi: 10.2337/diacare.20.2.173
18. Halsey NA. Childhood immunizations and type 1 diabetes: summary of an Institute for Vaccine Safety Workshop. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(3):217-222.
19. Morgan E, Halliday SR, Campbell GR, et al. Vaccinations and childhood type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2016;59(2):237-243. doi: 10.1007/s00125-015-3800-8
20. Rami B, Schneider U, Imhof A, et al. Risk factors for type 1 diabetes mellitus in children in Austria. *Eur J Pediatr*. 1999;158(5):362-366. doi: 10.1007/s004310051092
21. Montgomery SM, Ehlin AGC, Ekblom A, Wakefield AJ. Pertussis infection in childhood and subsequent Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2002;19(12):986-993. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00841.x
22. Altobelli E, Petrocelli R, Verrotti A, Valenti M. Infections and risk of type 1 diabetes in childhood: A population-based case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2002;18(5):425-430. doi: 10.1023/a:1024256305963
23. Karavanaki K, Tsoka E, Karayianni C, et al. Prevalence of allergic symptoms among children with diabetes mellitus type 1 of different socioeconomic status. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(4 Pt 2):407-416. doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00444.x
24. Cardwell CR, Carson DJ, Patterson CC. No association between routinely recorded infections in early life and subsequent risk of childhood-onset Type 1 diabetes: a matched case-control study using the UK General Practice Research Database. *Diabet Med*. 2008;25(3):261-267. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02351.x
25. Skrodenienė E, Marčiulionytė D, Padaiga Ž, et al. Associations between HLA class II haplotypes, environmental factors and type 1 diabetes mellitus in Lithuanian children with type 1 diabetes and controls. *Polish Annals of Medicine*. 2010;17(1):7-15. doi: 10.1016/s1230-8013(10)70001-1
26. Bardage C, Persson I, Ortqvist A, et al. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ*. 2011;343:d5956. doi: 10.1136/bmj.d5956
27. Glatthaar C, Whittall DE, Welborn TA, et al. Diabetes in Western Australian children: descriptive epidemiology. *Med J Aust*. 1988;148(3):117-123.
28. Verge CF, Howard NJ, Irwig L, et al. Environmental Factors in Childhood IDDM: A population-based, case-control study. *Diabetes Care*. 1994;17(12):1381-1389. doi: 10.2337/diacare.17.12.1381
29. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, et al. Childhood Vaccinations, Vaccination Timing, and Risk of Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics*. 2001;108(6):e112-e112. doi: 10.1542/peds.108.6.e112
30. Black SB, Lewis E, Shinefield HR, et al. Lack of association between receipt of conjugate Haemophilus influenzae type b vaccine (HbOC) in infancy and risk of type 1 (juvenile onset) diabetes: long term follow-up of the HbOC efficacy trial cohort. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(6):568-569. doi: 10.1097/00006454-200206000-00018
31. Parent ME, Siemiatycki J, Menzies R, et al. Bacille Calmette-Guerin Vaccination and Incidence of IDDM in Montreal, Canada. *Diabetes Care*. 1997;20(5):767-772. doi: 10.2337/diacare.20.5.767
32. Telahun M, Abdulkadir J, Kebede E. The relation of early nutrition, infections and socio-economic factors to the development of childhood diabetes. *Ethiop Med J*. 1994;32(4):239-244.
33. Beyerlein A, Strobl AN, Winkler C, et al. Vaccinations in early life are not associated with development of islet autoimmunity in type 1 diabetes high-risk children: Results from prospective cohort data. *Vaccine*. 2017;35(14):1735-1741. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.02.049
34. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. – М.; 2013. [Kostinov MP, editor. *Vaktsinatsiya detey s narushennym sostoyaniem zdorov'ya*. Moscow; 2013. (In Russ.)]
35. Костинов М.П., Тарасова А.А. Рекомендации по вакцинации детей с сахарным диабетом // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2015. – Т. 14. – №2. – С. 101. [Kostinov MP, Tarasova AA. Vaccination of children with diabetes. *Epidemiol Vakcinoprofil*. 2015;14(2):101 (In Russ.)]
36. Вакцинопрофилактика детей с эндокринной патологией. В кн.: Петеркова В.А., Витебская А.В., Геппе Н.А., и др. *Справочник педиатра по детской эндокринологии: Методическое пособие*. – М.: Верди; 2016. – С. 128-134. [Vaktsinoprofilaktika detey s endokrinnoy patologiyey. In: Peterkova VA, Vitebskaya AV, Geppe NA, et al. *Spravochnik peditra po detskoj endokrinologii: Metodicheskoe posobie*. Moscow: Verdi; 2016. p. 128-134. (In Russ.)]
37. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 125н от 21 марта 2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» с изменениями и дополнениями от 16 июня 2016 года (в ред. Приказа Минздрава России от 16 июня 2016 г. № 370н) [Order of Ministry of Health of Russian Federation №125n of 21 May 2014 "Ob utverzhenii natsionalnogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskimi pokazaniyam" with corrections and additions of 16 June 2016 (Red. of Order of Ministry of Health №370n of 16 June 2016) (In Russ.)]
38. Robinson CL, Romero JR, Kempe A, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger – United States, 2017. *Am J Transplant*. 2017;17(4):1136-1138. doi: 10.1111/ajt.14245
39. Aubert C, Vaudaux B, Bart PA, Universite de L. Immunization guidelines regarding patients with a chronic disease. *Rev Med Suisse*. 2010;6(245):798-803.
40. Beran J. Diabetes mellitus and immunization. *Vnitr Lek*. 2006;52(5):438-442.
41. Eibl N, Spatz M, Fischer GF, et al. Impaired Primary Immune Response in Type-1 Diabetes: Results from a Controlled Vaccination Study. *Clin Immunol*. 2002;103(3):249-259. doi: 10.1006/clim.2002.5220
42. Тарасова А.А. *Состояние специфического иммунитета у детей с иммунопатологическими заболеваниями, вакцинированных в рамках календаря прививок, и клинико-иммунологический эффект бактериальной и гриппозной вакцин*. Дис. ... д-ра мед. наук. – Нижний Новгород; 2006. [Tarasova AA. *Sostoyanie spetsificheskogo immuniteta u detey s immunopatologicheskimi zabolevaniyami, vaktsinirovannykh v ramkakh kalendarya privivok, i kliniko-immunologicheskiiy effekt bakterial'noy i grippoznoy vaktsin*. [dissertation] Nizhniy Novgorod; 2006. (In Russ.)]
43. Аксенова ВА, Клевно НИ, Барышникова ЛА. *Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях. Клинические рекомендации*. – М.; 2017. [Aksenova VA, Klevno NI, Baryshnikova LA. *Vyyavlenie i diagnostika tuberkuleza u detey, postupayushchikh i obuchayushchikhsya v obrazovatel'nykh organizatsiyakh. Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow; 2017. (In Russ.)]
44. Костинов МП, Тарасова АА. *Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. Руководство для врачей*. – М.: МВД; 2009. [Kostinov MP, Tarasova AA. *Vaktsinoprofilaktika pnevmokokkovoy infektsii i gripa pri autoimmunnykh zabolevaniyakh. Rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow: MVD; 2009 (In Russ.)]
45. Информационное письмо ФГБУ НИИДИ ФМБА №01-21/017 от 15.01.2014 г. «Тактика вакцинации против пневмококковой инфекции у детей разного возраста» [Informing letter FGBU NIIDI FMBA №01-21/017 of 15 January 2014 "Taktika vaktsinatsii protiv pnevmokokkovoy infektsii u detei raznogo vozrasta". (In Russ.)]
46. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(34):944-947. doi: 10.15585/mmwr.mm6434a4
47. Eisenhut M, Chesover A, Misquith R, et al. Antibody Responses to Immunizations in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: a Case-Control Study. *Clin Vaccine Immunol*. 2016;23(11):873-877. doi: 10.1128/CVI.00400-16
48. Азова Е.А., Скочилова Т.В., Воробьева В.А. Опыт вакцинации детей с сахарным диабетом 1-го типа против пневмококковой инфекции и гриппа // *Педиатрическая фармакология*. – 2009. – Т. 6. – №1. – С. 96-97. [Azova EA, Skochilova TV, Vorobyeva VA. Opyt vaktsinatsii detey s sakharnym diabetom 1-go tipa protiv pnevmokokkovoy infektsii i gripa. *Pediatric pharmacology*. 2009;6(1):96-97. (In Russ.)]
49. Тарасова А.А., Лукушкина Е.Ф., Колбасина Е.В., и др. Вакцинация против гриппа пациентов с сахарным диабетом 1-го типа // *Актуальная инфектология*. – 2015. – №1. – С. 74-77. [Tarasova AA, Lukushkina EF, Kolbasina EV, et al. Influenza Vaccination in Patients with Diabetes Mellitus Type 1. *Actual infectology*. 2014;(1):74-77. (In Russ.)]
50. Карпова Л.С., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., и др. Эпидемия гриппа в России в сезон 2014-2015 гг. // *Microbiology Independent Research Journal*. – 2015. – Т. 2. – №1. – С. 19-27. [Karpova LS, Popovtseva NM, Stolyarova TP, et al. The influenza epidemic in Russia

- in 2014-2015 season. *Microbiology Independent Research Journal*. 2015;2(1):19-27. (In Russ.) doi: 10.18527/2500-2236-2015-2-1-19-27
51. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок: Методические указания. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России; 2002. [*Meditsinskie protivopokazaniya k provedeniyu profilakticheskikh privivok preparatami natsional'nogo kalendarya privivok: Metodicheskie ukazaniya*. Moscow: Federal'nyy tsentr gossanepidnadzora Minzdrava Rossii; 2002. (In Russ.)]
 52. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:102-114. doi: 10.1111/pedi.12190
 53. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. – 8-й выпуск // *Сахарный диабет*. – 2017. – Т. 20. – №1S. – С. 1-121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, editors. Standards of specialized diabetes care. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1-121. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM20171S8
 54. Rabbone I, Scaramuzza AE, Iafusco D, et al. Pandemic influenza vaccination coverage in children with type 1 diabetes: analysis from seven Italian centers. *Hum Vaccin*. 2011;7(12):1291-1292. doi: 10.4161/hv.7.12.18335
 55. Davies P, Nwokoro C, Leigh M. Vaccinations against influenza and pneumococcus in children with diabetes: telephone questionnaire survey. *BMJ*. 2004;328(7433):203. doi: 10.1136/bmj.328.7433.203
 56. Walkers PCB, Yakuwa MS, Pancieri L, et al. Children with type 1 Diabetes Mellitus: access to special immunobiological and child care. *Rev Esc Enferm USP*. 2017;51:e03249. doi: 10.1590/S1980-220X2016049103249
 57. Mirza A, Subedar A, Fowler SL, et al. Influenza vaccine: awareness and barriers to immunization in families of children with chronic medical conditions other than asthma. *South Med J*. 2008;101(11):1101-1105. doi: 10.1097/SMJ.0b013e318182ee8d
 58. Тарасова А.А., Колбасина Е.В., Лукушкина Е.Ф. Пути повышения охвата прививками против гриппа детей с сахарным диабетом // *Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: естественные, технические, медицинские науки*. – 2014. – Т. 1. – №7. – С. 174-175. [Tarasova AA, Kolbasina EV, Lukushina EF. Ways to increase the number of influenza vaccinated children with diabetes mellitus. *Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: estestvennyye, tekhnicheskie, meditsinskie nauki*. 2014;1(7):174-175. (In Russ.)]
 59. Clark SJ, Cowan AE, Wortley PM. Involvement of endocrinologists in the 2009 to 2010 H1N1 vaccination effort. *Endocr Pract*. 2012;18(4):464-471. doi: 10.4158/EP11358.OR
 60. Williams WW, Lu PJ, O'Halloran A, et al. Surveillance of Vaccination Coverage among Adult Populations – United States, 2015. *MMWR Surveill Summ*. 2017;66(11):1-28. doi: 10.15585/mmwr.ss6611a1

***Витебская Алиса Витальевна**, к.м.н. [Alisa V. Vitebskaya, MD, PhD]; адрес: Россия, 119881, Москва, ул. Б. Пироговская, 19 [address: 19 B. Pirogovskaya street, Moscow, 119881 Russian Federation];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5689-0194>; eLibrary SPIN: 9857-9551; e-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

Малахов Александр Борисович, д.м.н., профессор [Alexander B. Malahov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2686-8284>; eLibrary SPIN: 1749-0503; e-mail: alexis4591m@mail.ru

Ртищев Алексей Юрьевич, к.м.н. [Alexey Y. Rtishchev, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1456-8073>; eLibrary SPIN: 3636-7769; e-mail: rtishchev@inbox.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Витебская А.В., Малахов А.Б., Ртищев А.Ю. Вакцинация и сахарный диабет 1 типа у детей // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №5. — С. 409-418. doi: 10.14341/DM9345

TO CITE THIS ARTICLE:

Vitebskaya AV, Malahov AB, Rtishchev AY. Vaccination and diabetes mellitus type 1 in children. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(5):409-418. doi: 10.14341/DM9345