На правах рукописи

Курдуп Мария Константиновна

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

3.1.21. Педиатрия

3.2.7. Иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2024г.

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:
Доктор медицинских наук, профессор **Фисенко Андрей Петрович**
Доктор медицинских наук **Давыдова Ирина Владимировна**

Официальные оппоненты:
Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской кардиологии с курсами сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии врожденных пороков сердца и перинатальной ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы"**,** заслуженный врач Российской Федерации, вице-президент Российской ассоциации детских кардиологов

Дегтярева Елена Александровна

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Костинов Михаил Петрович

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

Защита диссертации состоится «___»_____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 1199991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 1199991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1 или на сайте https://nczd.ru/

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Согласно данным литературы, пациенты с хроническими заболеваниями предрасположены к тяжелому течению и более частому развитию пневмококковой инфекции. Показатели смертности от инвазивных форм St. pneumoniae у детей раннего возраста могут достигать 20 - 50% (Sherwood E. et.al., 2022; Баранов А.А. с соавт., 2023).

Отдельное место в группе пациентов с хронической патологией занимают больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопровождающимися хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Пневмококковая инфекция может спровоцировать проблему со стороны сердечно-сосудистой системы de novo или усугубить ранее имеющиеся гемодинамические нарушения. Механизмы активации иммунной системы, воспалительная реакция, повышенная потребность миокарда в кислороде в рамках респираторного инфекционного заболевания вызывают депрессию миокарда и нарушения гемодинамики (Nimdet K. et.al., 2017).

В современных отечественных клинических руководствах по сердечной недостаточности у детей не предусмотрено рекомендаций по вакцинопрофилактике против пневмококковой инфекции (Союз Педиатров России, 2016). В то время как для этой категории пациентов не существует абсолютных противопоказаний к проведению вакцинации и детей рекомендуют прививать по достижению минимума гемодинамических нарушений (World Health Organization, pneumococcal vaccines; Таточенко В.К. с соавт., 2020). Высокая значимость пневмококковой инфекции в структуре заболеваемости детей с хронической сердечной недостаточностью требует более активного внедрения специфических профилактических мероприятий для этой группы пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Согласно клиническим рекомендациям по вакцинопрофилактике, дети с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы относятся к группе риска по тяжелому течению пневмококковой инфекции (Союз Педиатров России, 2018). Однако, клиническая эффективность противопневмококковой вакцинации в этой когорте пациентов описана в небольшом количестве исследований на примере детей с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (Zhou XY et.al.,2022; Solórzano-Santos F. et.al., 2017), в то время как группа детей с другой патологией сердца, сопровождающейся хронической сердечной недостаточностью, в настоящее время остается неизученной.

У взрослых пациентов с диагностированной хронической сердечной недостаточностью разработаны и активно внедряются в практику рекомендации по специфической вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции (Российское кардиологическое общество, 2020; Костинов М.П. с соавт., 2021). Отсутствие рекомендаций по иммунизации детей с ХСН необоснованно откладывает старт вакцинации против пневмококка и ограничивается курс прививок одной дозой вакцины (Chang Y.C. et.al., 2018). Оценка иммунологической эффективности противопневмококковой вакцинации у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе с

отклонениями от графика профилактических прививок, до настоящего времени не проводилась. Таким образом, становятся очевидными необходимость обобщения данных, представленных в отечественной и мировой литературе, а также анализ собственных данных, касающихся иммунизации детей с хронической сердечной недостаточностью против пневмококковой инфекции.

Цель исследования

Определить безопасность, клиническую и иммунологическую эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей раннего возраста с хронической сердечной недостаточностью.

Задачи исследования

1. Проанализировать охват вакцинацией детей с ХСН против пневмококковой инфекции.
2. Выявить причины отклонений от графика вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с ХСН.
3. Оценить переносимость и безопасность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с ХСН.
4. Изучить влияние вакцинации против пневмококковой инфекции на течение сердечно-сосудистого заболевания у детей с ХСН.
5. Оценить клиническую эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции и напряженность поствакцинального иммунитета у детей с ХСН.
6. Установить факторы, влияющие на продолжительность защитного эффекта противопневмококковой вакцинации у детей с ХСН.
7. Определить иммунологически эффективную схему вакцинации против пневмококковой инфекции для детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися ХСН.

Научная новизна

В данной работе впервые проведено обобщение накопленных данных по противопневмококковой вакцинации детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися ХСН.

Впервые проанализированы охват вакцинацией и отклонения от графика иммунизации против пневмококковой инфекции у пациентов до 6 лет с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися ХСН.

Впервые выполнена оценка переносимости и безопасности противопневмококковой вакцинации у детей с хронической сердечной недостаточностью. Изучено влияние вакцинации против пневмококковой инфекции на течение заболевания у детей с хронической сердечной недостаточностью. Исследован поствакцинальный иммунитет к пневмококковой инфекции в когорте пациентов раннего возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Впервые изучен иммунный ответ пациентов раннего возраста с ХСН на противопневмококковую вакцинацию в зависимости от заболевания сердечно-сосудистой системы, стадии сердечной недостаточности и сопутствующей патологии.

Впервые обоснован подход к вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с ХСН с использованием бустерной дозы вакцины у пациентов старше 24 месяцев при отклонении от графика иммунизации.

Теоретическая и практическая значимость

Анализ охвата противопневмококковой вакцинации у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы определяет необоснованные медицинские отводы как ведущую причину отклонения от графика иммунизации в исследуемой группе детей. Работа с профильными специалистами и педиатрами, дополнительное включение раздела по вакцинации в клинические и методические рекомендации по наблюдению детей с заболеваниями сердца позволяют увеличить долю пациентов, своевременно привитых против пневмококка. Результаты анализа заболеваемости, переносимости и безопасности противопневмококковой вакцинации дополняют представления об особенностях вакцинального процесса в группе детей с хронической сердечной недостаточностью. Данные серологического скрининга выявляют группу пациентов, требующих обязательного введения бустерной дозы противопневмококковой вакцины, несмотря на завершенный курс иммунизации.

Адаптированы рекомендации по вакцинации против пневмококка для детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися хронической сердечной недостаточностью.

Применена иммунологически эффективная схема профилактики пневмококковой инфекции у детей раннего возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися хронической сердечной недостаточностью, состоящая из двух доз конъюгированной пневмококковой вакцины на первом году жизни и ревакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной на втором году жизни с введением бустерной дозы полисахаридной пневмококковой вакцины детям, достигшим 24 месяцев жизни, особенно имеющим отклонения от графика профилактических прививок.

Методология и методы исследования

Проведен анализ современных научных данных отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблеме вакцинации детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, особое внимание уделено вопросам специфической профилактики пневмококковой инфекции.

В диссертационном исследовании были проанализированы данные 381 ребенка в возрасте от 2 месяцев до 6 лет с заболеваниями сердца, диагностированными на основании клинической картины и результатов лабораторно-инструментального обследования и сопровождающимися хронической сердечной недостаточностью. Оценка медицинской документации проведена на момент включения пациентов в исследование и при последующих плановых госпитализациях. 257 пациентов были консультированы по

вопросам вакцинопрофилактики с составлением графика «догоняющей» иммунизации на базе отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья, 86 детей во время пребывания в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России были привиты противопневмококковой вакциной. В исследование вошли 5 детей с кардиомиопатией в структуре редкого генетического заболевания, диагностированного по результатам молекулярно-генетического исследования, проведенного в условиях ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Статистический анализ полученных данных проводили в соответствии с современными методиками, включая описательные статистические методы и оценку статистической значимости. Анализ данных выполнен с использованием статистической программы SPSS, v. 15.0 (SPSS Inc., США), описание количественных показателей проводилось с указанием медианы (25-й и 75-й перцентили) или с указанием среднего геометрического значениями и стандартного отклонения.

Положения, выносимые на защиту

1. В группе детей раннего возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, согласно данным анкетирования родителей, охват вакцинацинацией против пневмококковой инфекции недостаточный. Только 5,2% пациентов в возрасте до 6 лет привиты тремя дозами противопневмококковой вакцины в сроки, предусмотренные графиком национального календаря профилактических прививок (НКПП).
2. Вакцинация против пневмококковой инфекции хорошо переносится детьми с заболеваниями сердца, не сопровождаясь выраженными поствакцинальными проявлениями. Противопневмококковая иммунизация как в ранние, так и в отдаленные сроки у этих пациентов не сопровождается клиническими и инструментальными признаками декомпенсации гемодинамики.
3. Активная противопневмококковая иммунизация целесообразна у детей с хронической сердечной недостаточностью, т.к. позволяет минимизировать роль инфекционного фактора и связанных с ним рисков декомпенсации сердечной деятельности, а также потенциальные кардиотоксические эффекты антибактериальной и симптоматической терапии.
4. Защитный эффект противопневмококковой вакцинации у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями не зависит от тяжести сердечной недостаточности или сопутствующей соматической и синдромальной патологии, а определяется лишь соответствием графику иммунизации, предусмотренному национальным календарем профилактических прививок.
5. Хроническая сердечная недостаточность не является противопоказанием к проведению профилактических прививок против пневмококковой инфекции. Дети с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при стабильном состоянии по основному заболеванию по жизненным показаниям должны вакцинироваться против пневмококка вне зависимости от степени тяжести сердечной недостаточности, в том числе на фоне проводимой им комбинированной терапии.

6. У детей раннего возраста, имеющих патологию сердечно-сосудистой системы, иммунологически эффективной схемой вакцинации против пневмококковой инфекции считается введение двух доз конъюгированной пневмококковой вакцины на первом году жизни и ревакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной на втором году жизни с введением бустерной дозы полисахаридной пневмококковой вакцины детям, достигшим 24 месяцев жизни, особенно имеющим отклонения от графика профилактических прививок.

Внедрение результатов в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации исследования используются в работе кардиологического отделения, кардиохирургического отделения и отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и семейной вакцинации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. По рекомендации специалистов центра проводится профилактическая вакцинация против пневмококковой инфекции пациентам с хронической сердечной недостаточностью, согласно составленному графику иммунизации, в медицинских учреждениях Центрального, Приволжского и Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации - бюджетное учреждение здравоохранения Вологодской области «Вологодская областная детская клиническая больница», государственное бюджетное учреждение Московской области «Химкинская клиническая больница», Кировское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кировская областная детская клиническая больница».

Степень достоверности результатов исследования

Исследование основывается на современных представлениях о специфической вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей с хроническими заболеваниями, описанных в отечественной и зарубежной литературе. Высокая степень достоверности полученных результатов исследования определяется правильно спланированным дизайном исследования, использованием достаточного количества наблюдений, современных методов исследований, соответствующих поставленным в диссертационной работе целям и задачам. Анализ и интерпретация полученных данных проведены с использованием современных методов статистической обработки информации.

Апробация материалов исследования

Материалы диссертации были представлены на сессии ISPPD-12, 2020 с публикацией тезисов работы, постерным докладом на 55th Annual Meeting of the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology, 2022 - Geneva, на IV и VI Всероссийской научно-практической конференции "Осенние Филатовские чтения - важные вопросы детского здоровья" (2022 - Смоленск, 2024 - Москва), на XII Всероссийском конгрессе «Детская кардиология» (2022 - Москва) и IX Московском Городском Съезде педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (2023 - Москва).

Публикации

В ходе выполнения диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований. Публикации отражают основные результаты исследования, подтверждают научную новизну и практическую значимость полученных данных.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ литературных данных по теме диссертации, разработан дизайн исследования, сформирована базы данных с учетом результатов анкетирования, проведены консультации и выполнена вакцинация детей с ХСН. Автор активно участвовала в лабораторных серологических исследованиях, статистической обработке и интерпретации полученных результатов, формулировании основных положений, выводов и практических рекомендаций, подготовке публикаций по теме исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследований, 2 глав с описанием собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 72 отечественных и 100 иностранных источников. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 28 рисунками, 1 приложением.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Работа проводилась в кардиологическом отделении (заведующая отделением – профессор, д.м.н. Басаргина Е.Н.). Пациенты с врожденными пороками сердца (ВПС) дополнительно обследовались в кардиохирургическом отделении с интенсивной кардиологией (и.о. заведующего отделением – старший научный сотрудник, врач сердечно-сосудистый хирург, Метлин С.Н.). Лабораторные исследования проводились на базе лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии (заведующая отделом – главный научный сотрудник, д.м.н. Семикина Е.Л.), а вакцинация пациентов – на базе отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и семейной вакцинации (заведующая отделением – врач-педиатр Лисицына Н.Е.).

В зависимости от возраста начала курса вакцинации и количества полученных доз противопневмококковой вакцины все пациенты с ХСН в рамках нашего исследования были разделены на три группы:

1. **Пациенты, не имевшие вакцинации против пневмококка (N= 188)**
2. **Пациенты, имевшие незавершенный курс вакцинации против пневмококка (N=69)**
3. **Пациенты, имевшие завершенный курс вакцинации против пневмококка (N=124)**

При оценке эффективности и безопасности противопневмококковой вакцинации, **пациенты с ХСН, так или иначе привитые против пневмококковой инфекции**, были объединены в общую группу **(N=193).**

В процессе работы каждая группа была систематизирована:

1. По степени тяжести хронической сердечной недостаточности с соответствующим функциональным классом (ФК) по Ross – I, II или III (Таблица 1):

Таблица 1. Распределение групп пациентов в зависимости от стадии ХСН.

Когорта пациентов	Стадия ХСН		
	1 стадия	2А стадия	2Б стадия
Не вакцинированные против пневмококка (N=188)	N=68	N=109	N=11
Вакцинированные против пневмококка (N=193)	N=56	N=129	N=8

2. По нозологической форме заболевания:

- кардиомиопатии (дилатационный, гипертрофический, рестриктивный фенотип и неклассифицируемая форма)
- ВПС (представленные септальными дефектами с гиперволемией малого круга кровообращения и объемной перегрузкой левого желудочка, необструктивным вариантом аномального дренажа легочных вен, внутрисердечными дефектами с отсутствием атриовентрикулярной перегородки, сочетанными пороками с выраженной гипоплазией или атрезией легочной артерии, мальформациями трехстворчатого клапана и правого желудочка, а также аномалиями развития коронарных артерий). Стоит отметить, что дети с корригированными ВПС имели отягощенный наследственный анамнез по хроническим сердечно-сосудистым заболеваниям, признаки ремоделирования миокарда и/или нарушения сердечного ритма, что вероятно, и обуславливало наличие ХСН после оперативного лечения (Таблица 2).

Таблица 2. Распределение групп пациентов в зависимости от нозологической формы заболевания сердечно-сосудистой системы.

Когорта пациентов	Нозология				
	ВПС	ДКМП	ГКМП	РКМП	НКМП
Не вакцинированные против пневмококка (N=188)	N=45	N=70	N=34	N=11	N=28
Вакцинированные против пневмококка (N=193)	N=35	N=76	N=43	N=8	N=31

Критерии включения в исследование: дети в возрасте от 2 месяцев до 6 лет с установленной хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне кардиомиопатии и/или врожденного порока сердца, получавшие специализированную

помощь на базе профильного отделения, вакцинированные и не вакцинированные против пневмококковой инфекции.

Критерии исключения из исследования:

1. Отсутствие у пациента хронической сердечной недостаточности.
2. Абсолютные противопоказания к проведению вакцинации против пневмококковой инфекции у пациента в виде повышенной чувствительности на предшествующее введение вакцины с данными компонентами.
3. Отказ родителей пациента от включения ребенка в исследование.

Описание критериев соответствия

Детям с заболеваниями сердечно-сосудистой системы проводился физикальный осмотр с оценкой клинических признаков хронической сердечной недостаточности. В рамках протокола оказания помощи при кардиомиопатии или врожденном пороке сердца проводились рутинные инструментальные и лабораторные исследования.

Данные медицинской документации пациентов, сведения, предоставленные родителями или законными представителями в анкете, позволили оценить вакцинальный статус детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, причины отклонения от графика профилактических прививок и осведомленность родителей о специфической профилактике пневмококковой инфекции, а также количество и степень тяжести перенесенных острых инфекционных заболеваний в группе детей с ХСН до и после прививки против пневмококка.

История заболевания каждого пациента, кто был консультирован по вопросам иммунизации, рассматривалась на предмет допуска к вакцинации и составления индивидуального графика «догоняющей» иммунизации против пневмококковой и других вакциноуправляемых инфекций. В раннем поствакцинальном периоде дети находились под наблюдением лечащего врача-кардиолога и, учитывая риск развития тахикардии на фоне лихорадки, при повышении температуры $\geq$37,5*С принимали жаропонижающее средство.

Курс иммунизации против пневмококка у детей исследуемой группы включал как введение тринадцативалентной полисахаридной конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ13), так и бустерную дозу двадцатитрехвалентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ23).

Исходя из инструкции к вакцинам, методических рекомендаций по иммунизации взрослых пациентов с ХСН (Gudbjartsson T.et al., 2020, Протасов А.Д. с соавт., 2016), для детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы нами были определены следующие противопоказания к прививкам:

- повышенная чувствительность на предшествующее введение препарата (в т.ч. анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции)
- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- острые инфекционные заболевания или обострения других хронических заболеваний
- обострение или прогрессирование основного заболевания
- период титрации доз препаратов, в том числе петлевых диуретиков

Основные показатели исследования:

В зависимости от интервалов между плановыми госпитализациями, а также сроков, прошедших с момента введения противопневмококковой вакцины, были обозначены следующие контрольные точки оценки отдаленных последствий иммунизации:

- от 1 до 6 мес. после введения дозы вакцины
- от 6 мес. 1 дня до 12 мес. после введения дозы вакцины
- от 12 мес. 1 дня до 18 мес. после введения дозы вакцины
- более 18 мес. после введения дозы вакцины

Для оценки возможного негативного влияния противопневмококковой вакцинации на течение сердечно-сосудистого заболевания проводилась клиническая оценка тяжести ХСН, исследовался уровень натрийуретического пептида (NTproBNP) - фрагмента вазоактивного гормона, синтезирующегося в клетках миокарда и являющегося маркером сердечной недостаточности, а также оценивалась фракция сердечного выброса, отражающая сократительную способность миокарда.

Для оценки иммунологической эффективности противопневмококковой вакцинации у детей с ХСН с помощью тест системы VaccZyme™ проводилось сравнительное исследование сывороток в группе вакцинированных и невакцинированных пациентов. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Статистическая обработка данных:

Анализ данных выполнен с использованием операционной системы Windows 7 Профессиональная (Microsoft, США) и с помощью табличного редактора Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США) и пакета статистических программ SPSS, v. 15.0 (SPSS Inc., США). Описание количественных показателей произведено с указанием медианы (25-й; 75-й процентили) или, при описании концентрации анти-SPP IgG, с указанием среднего геометрического значения и стандартного отклонения. Разницу и отношение показателей связанных выборок описывали с указанием 95 %-го доверительного интервала. Изменение количественных показателей в клинических группах (больные с ХСН до и после вакцинации) анализировали с применением t-критерия Стьюдента для связанных выборок (сравнивали распределение логарифмированных значений концентрации анти-SPP IgG), качественных показателей – с использованием критерия Мак-Нимара. Сравнение подгрупп по количественным показателям выполнено при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок с поправкой Levene при неравенстве дисперсий, по качественным показателям – с использованием точного критерия Фишера. Все приводимые p-значения основаны на двусторонних тестах. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

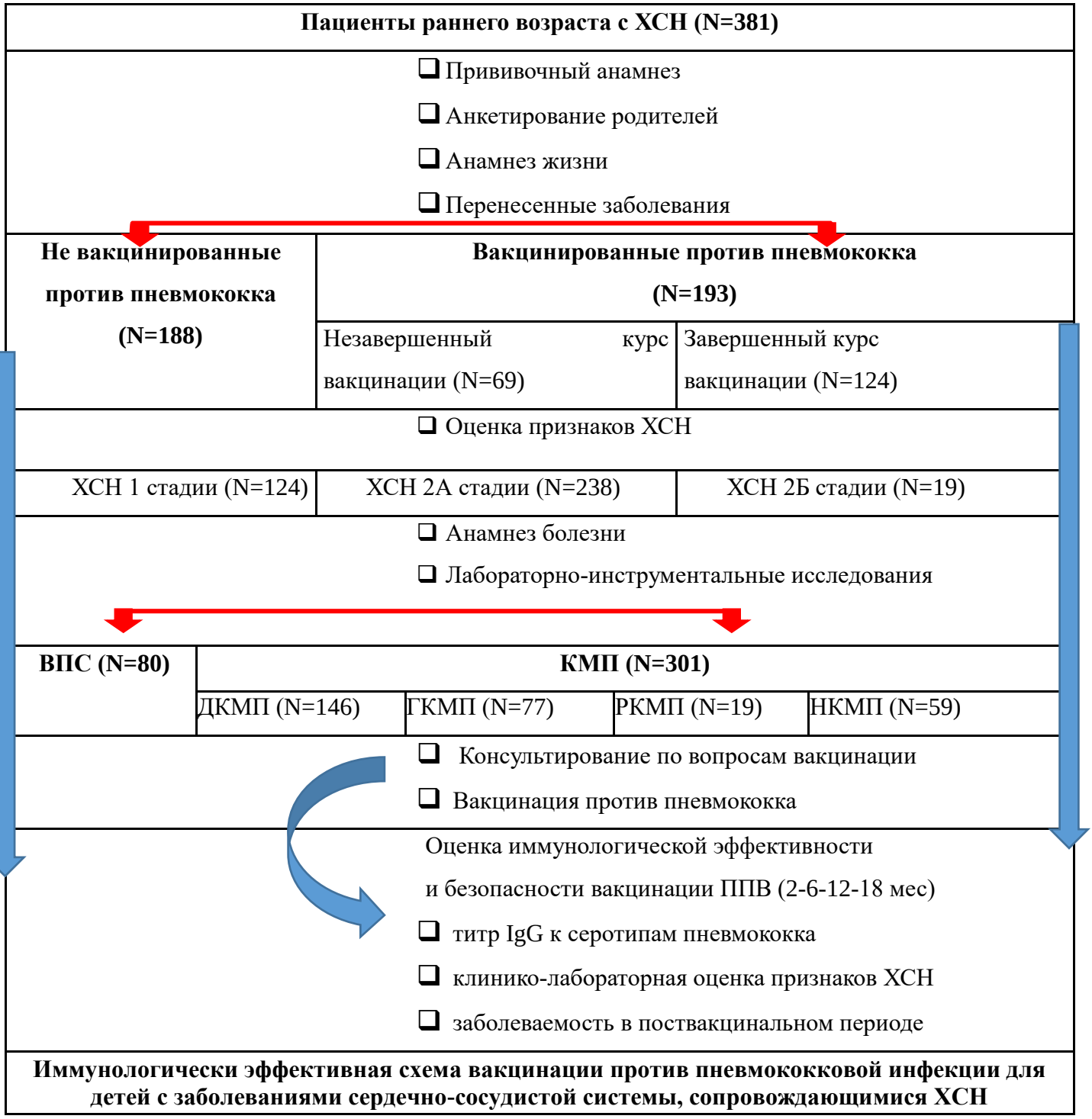


Рисунок 1. Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ввиду отсутствия конкретных рекомендаций по вакцинации детей с ХСН, врачи-педиатры и профильные специалисты сталкиваются с проблемой ложных противопоказаний к прививкам у этой категории больных. Согласно нашим данным, только 33% из группы детей раннего возраста с ХСН (N=381) имели завершенный курс иммунизации против пневмококковой инфекции и только 16,4% были полностью привиты против других вакциноуправляемых инфекций в рамках календаря прививок. Большинству

детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися ХСН, вакцинация против пневмококковой инфекции проводилась с выраженными отклонениями от графика, с превышением сроков начала вакцинации и, соответственно, с уменьшением количества полученных доз вакцины. В нашей когорте пациентов лишь 20 детей (5,2%) были привиты против пневмококковой инфекции двукратно, начиная с 2 месяцев жизни с проведением ревакцинации в среднем в возрасте 17,7±2,1 месяцев. Из группы детей, чей курс противопневмококковой иммунизации считался полностью завершенным (N=124), больше половины были вакцинированы на втором году жизни двумя дозами или одной дозой вакцины (57,9%). Согласно литературным данным, для снижения риска развития пневмококковой инфекции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями их рекомендовано прививать минимум двумя дозами противопневмококковой вакцины (Solórzano-Santos F et.al, 2017).

По нашим данным, дети с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, с учетом имеющихся длительных медицинских отводов, в среднем получали первую дозу пневмококковой вакцины в возрасте 11,6 месяцев (Me - 7 месяцев). Интересен тот факт, средний возраст пациентов с ХСН, не имевших ни одной дозы противопневмококковой вакцины на момент включения в исследование, составлял 25,7 месяцев (Me - 19,5 месяцев), что не только противоречит рекомендациям календаря прививок, но и ограничивает курс вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в этой группе пациентов до одной дозы. Выраженная задержка сроков вакцинации, высокий процент противопневмококковой иммунизации одной дозой вакцины, свидетельствует о недостаточной заинтересованности специалистов в своевременном проведении специфической иммунопрофилактики пневмококковой инфекции и низком уровне охвата вакцинацией пациентов с хронической сердечно-сосудистой недостаточностью.

Актуальной остается и проблема вакцинации детей с ВПС. По нашим данным, в группе детей с ВПС (N=80) уровень охвата пневмококковой вакцинацией составил 43,7%. При среднем возрасте постановки диагноза в 4,7± 2,4 месяцев к вакцинации пациенты допускались в возрасте 13,1±2,2 месяцев. Кроме того, не было выявлено достоверной разницы в охвате прививками против пневмококка среди оперированных и неоперированных детей с ВПС (p=0,3). Безусловно, относительно небольшой размер выборки тяжелых форм ВПС не позволяет достоверно оценить объем вакцинации в динамике, но демонстрируют недостаточный уровень иммунизации.

По нашим данным ведущей причиной отложенной или непроведенной вакцинации против пневмококковой инфекции в когорте пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями являлся медицинский отвод (81%), рекомендованный после постановки диагноза, вне зависимости от степени тяжести ХСН. Необоснованность большинства медицинских отводов от прививок подтверждал и тот факт, что даже при наличии рекомендаций по вакцинации из федерального центра, пациенты в 16% случаев получали повторные медицинские отводы по месту жительства, а в 24% прививались с отклонением от предложенного графика из-за опасений избыточной антигенной нагрузки (Рис.2).

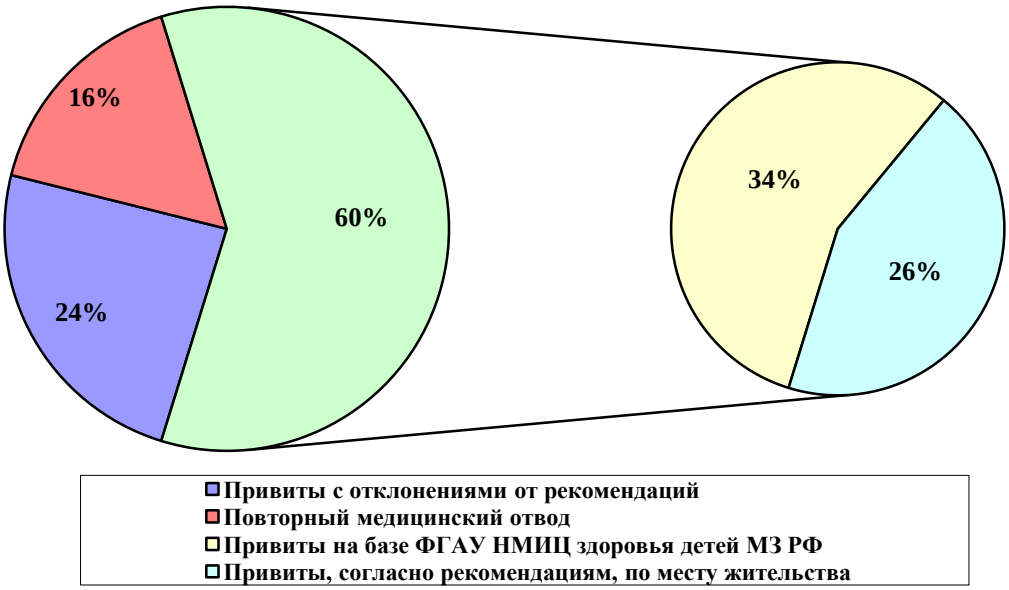


Рисунок 2. Приверженность рекомендациям по вакцинации у детей с ХСН, консультированных на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (N=257)

В ряде мировых исследований было продемонстрировано, что уровень иммунизации среди пациентов с ХСН заметно повышался, когда лечащий врач проявлял инициативу и рекомендовал вакцинацию (Zhou XY et al.).

По данным проведенного нами анкетирования родителей или законных представителей пациентов с ХСН, несмотря на осуществляющуюся санитарно-просветительскую работу среди медицинских работников и населения, каждый 12-й родитель из группы невакцинированных пациентов (N=188) был не информирован о существующей специфической противопневмококковой вакцинопрофилактике, которая показана детям с двух месяцев жизни.

В рамках нашего исследования детям с хронической сердечной недостаточностью в возрасте от 2 месяцев до 6 лет на госпитальном этапе на базе отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России была проведена вакцинация против пневмококковой инфекции (N=86). Пациенты продолжали получать комбинированную терапию, направленную на купирование симптомов сердечной недостаточности. Каждый третий ребенок получал диуретическую терапию, в 70% случаев пациенты принимали в разных комбинациях от трех до семи препаратов. В случае смены групп или титрации доз препаратов, к вакцинации пациентов допускали сразу после окончания подбора терапии.

В ходе динамического наблюдения у детей из группы вакцинированных (N=86) не было отмечено ни одной тяжелой побочной реакции на введение прививки против пневмококка. Только в 23% случаев у пациентов отмечалось покраснение кожи, уплотнение или отек до 2-3 см в месте инъекции, в 20% – повышение температуры тела, в 57% случаев реакции на введение противопневмококковой вакцины не регистрировалось (Рис.3). Стоит отметить, что прием жаропонижающего средства пациентам с ХСН,

учитывая риск развития тахикардии, был рекомендован при повышении температуры 37,5*С и более.

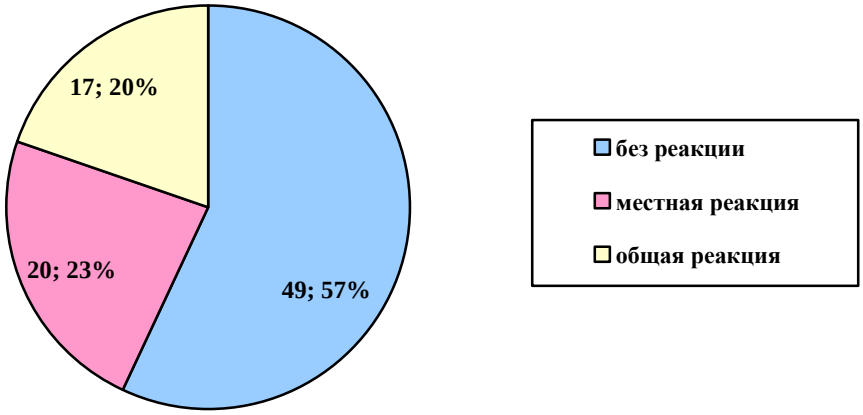


Рисунок 3. Поствакцинальные проявления в группе детей с ХСН, иммунизированных на госпитальном этапе (N=86)

В отдаленные сроки ни у одного пациента, включенного в исследование, не отмечено нарастания стадии и/или функционального класса хронической сердечной недостаточности по Ross, как в первые полгода после иммунизации, так и спустя 12 и 18 месяцев. Согласно нашим данным, в группе вакцинированных против пневмококка на фоне проводимой терапии и отсутствия острых респираторных заболеваний, в первые 6 месяцев наблюдения на 20% сократилось количество случаев с высоким функциональным классом ХСН, через год наблюдения на 2% сократилось количество пациентов с тяжелой стадией ХСН. Результаты нашего исследования подтверждают безопасность иммунизации пациентов как с ХСН 1 стадии, ФК 1 (N=56), так и с более тяжелыми функциональными нарушениями - с ХСН 2 стадии, ФК 2-3 (N=137) (Рис.4).

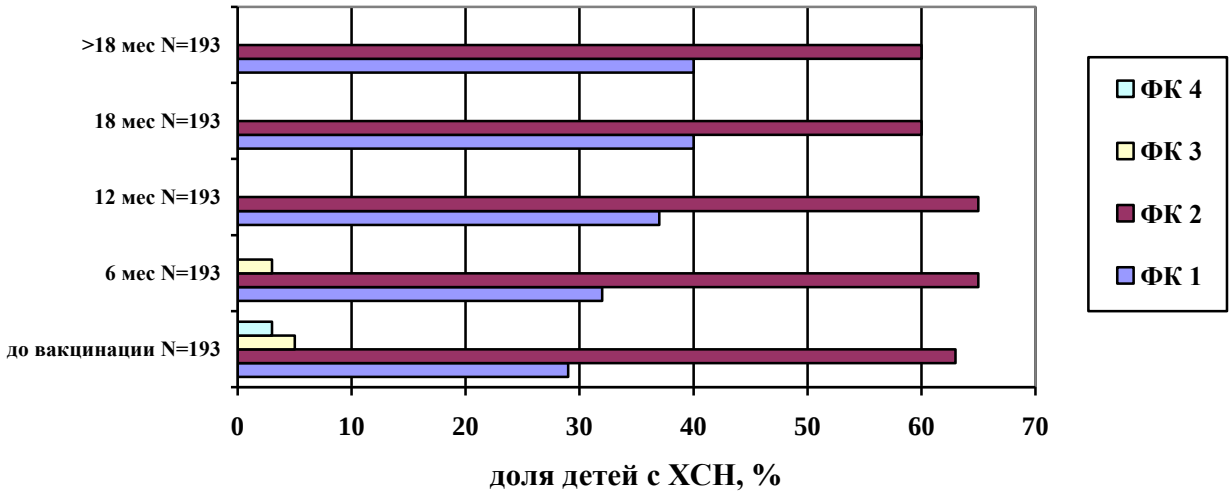
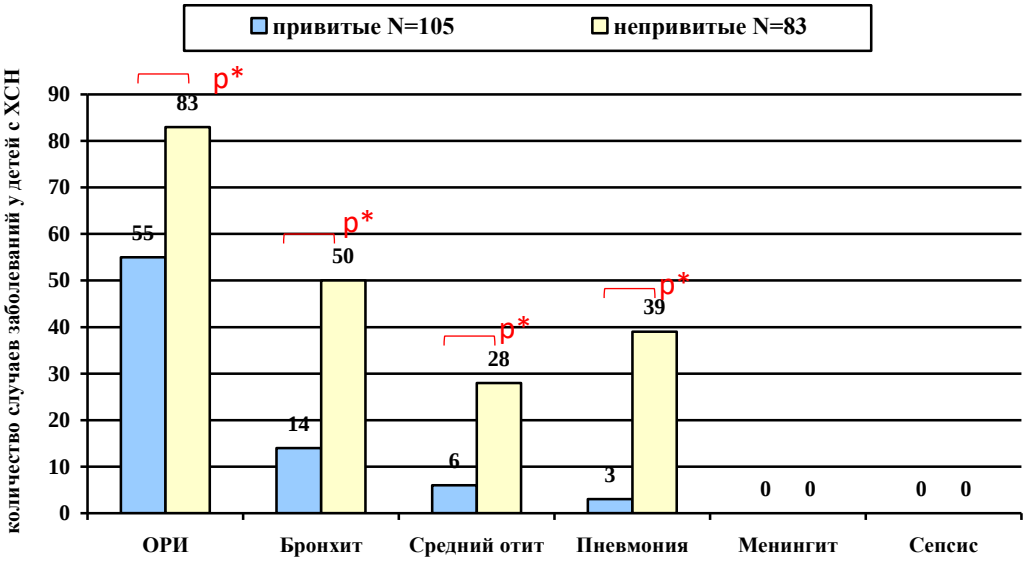


Рисунок 4. Динамика показателей функционального класса ХСН (по Ross) у детей с кардиологической патологией после вакцинации против пневмококка

После пневмококковой вакцинации дети с ХСН реже переносят респираторные инфекции, осложненные пневмониями и отитами, что улучшает прогноз течения сердечно-сосудистого заболевания. При анализе историй болезни пациентов исследуемой группы обращал на себя внимание тот факт, что в дебюте заболевания у каждого второго ребенка с дилатационным фенотипом кардиомиопатии была диагностирована пневмония. На этом фоне у таких пациентов чаще отмечалось более тяжелое течение хронической сердечной недостаточности (ХСН 2А степени 3 ФК, ХСН 2Б степени, 4 ФК) с критическим снижением функциональных параметров сердечно-сосудистой системы, требовавшее инотропной поддержки в условиях отделения интенсивной терапии.

В группе детей с ХСН, вакцинированных против пневмококка, заметно сокращалось количество эпизодов острых респираторных инфекций, требовавших антибактериального лечения - на 86%, в 2,5 раза реже регистрировались отиты и в 8 раз реже пневмонии. При этом, по прошествии 24 месяцев было выявлено постепенное нарастание случаев острых респираторных инфекций и эпизодов острого среднего отита (Рис.5). Подобная динамика заболеваемости позволяет рекомендовать введение бустерной дозы вакцины против пневмококковой инфекции всем пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы достигшим двухлетнего возраста, особенно имеющим отклонения от графика иммунизации против пневмококка.



Примечание: достоверность различий $p_c < 0,05$

Рисунок 5. Заболеваемость у пациентов с ХСН, вакцинированных (N=105) и не вакцинированных против пневмококка (N=83), через 12 месяцев после включения в исследование

В ходе нашего исследования впервые проведена оценка иммунологической эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с хронической сердечной недостаточностью. В первые 6 месяцев после вакцинации все пациенты с ХСН демонстрировали наиболее высокий уровень Anti-PCP IgG2 к серотипам пневмококка: после курса из 1 дозы противопневмококковой вакцины – 79,3 Ед/мл, из 2 доз вакцины – 104 Ед/мл, из 3 доз вакцины – 96,1 Ед/мл. Через 12-18 месяцев у детей, получивших 2 и 3

дозы вакцины, уровень антител составлял – 53,6 Ед/мл и 53,8 Ед/мл соответственно, что однозначно превышало уровень 40 Ед/мл, считающийся минимальной защитной концентрацией специфических антител. При этом, в сыворотках, полученных от пациентов, не привитых против пневмококковой инфекции (N=87), уровень Anti-PCP IgG2 составлял – 7,1 Ед/л.

Примечателен тот факт, что в сыворотке пациентов, имевших завершённый курс противопневмококковой иммунизации, состоявший из одной дозы (N=20), отмечался исходно высокий защитный титр антител в первые полгода после иммунизации – 101,6 Ед/мл. Однако, спустя 18 месяцев титр снижался более, чем в 2,5 раза от исходного - до 38,6 Ед/л, и был достоверно ниже, чем в группе сывороток пациентов, привитых двумя дозами пневмококковой вакцины ($p<0,05$). Очевидно, что вакцинация не может сопровождаться 100% пожизненной выработкой антител к возбудителю, и подобное снижение уровня антител с течением времени определяет необходимость не только своевременной вакцинации и ревакцинации, но и введения бустерной дозы вакцины против пневмококковой инфекции.

В рамках нашей работы при консультировании пациентов старше 24 месяцев, особенно имевших отклонения от графика противопневмококковой иммунизации, с целью расширения охвата серотипов пневмококка рекомендовалось введение бустерной дозы поливалентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ23). Учитывая снижение титра антител в отдаленные сроки после противопневмококковой иммунизации до 38,6 Ед/мл в группе сывороток детей, привитых только одной дозой ПВ, поствакцинальный иммунитет на введение бустерной дозы ППВ23 представлял особый интерес. Анализ показал, что в сыворотках, полученных от пациентов после введения ППВ23 (N=12), в первые 6 месяцев был выявлен высокий защитный титр IgG к серотипам пневмококка (103,9 Ед/л), сопоставимый с уровнем IgG у пациентов после завершенного курса пневмококковой иммунизации тремя дозами вакцины – 96,1 Ед/л ($p>0,05$). В последующие 6 месяцев после введения бустерной дозы ППВ23 поствакцинальный титр Anti-PCP IgG2 в этой группе пациентов сохранялся на уровне 66,4 Ед/л, что превышало уровень 40 Ед/мл, считающийся минимальной защитной концентрацией специфических антител.

Нами было выявлено, что степень ХСН или нозология, в том числе сопутствующая, не определяет напряженность поствакцинального иммунитета к пневмококковой инфекции у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В течение 12 месяцев после пневмококковой вакцинации дети с более тяжелой 2Б стадией ХСН не демонстрировали достоверного более низкого уровня антител в сравнении с пациентами с ХСН 2А и 1 стадии – 49,3 Ед/л, 59 МЕд/л и 52,8 МЕд/л соответственно ($p>0,05$).

Согласно нашим данным, в течение 12 месяцев после пневмококковой иммунизации дети с ХСН и сопутствующей соматической патологией центральной нервной системы, органов дыхания, органов пищеварительной (гепатит, фиброз печени, энтероколит) или мочевыводящей систем, аллергическими состояниями, эндокринологическими и системными заболеваниями (митохондриальная патология, иммунодефицитное состояние) не демонстрировали более низкого уровня антител в сыворотке крови –70,8 Ед/л, в сравнении с группой детей без фоновых заболеваний – 71,7 Ед/л (**p**>0,05).

Несмотря на низкий охват противопневмококковой иммунизацией детей с ХСН, наше исследование демонстрирует безопасность и эффективность иммунизации против пневмококковой инфекции пациентов с хронической сердечной недостаточностью. При этом, иммунологическая эффективность определяется курсом профилактических прививок против St. pneumoniae – оптимально введение трех доз вакцины в сроки максимально приближенные к календарным. Введение бустерной дозы вакцины с двухлетнего возраста, в том числе детям с отклонениями от графика профилактических прививок, обеспечивает напряженный иммунитет против пневмококковой инфекции у детей с ХСН, относящихся к группе риска по тяжелому течению этой инфекции на протяжении всей жизни. Пролонгированные медицинские отводы от профилактических прививок у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, являясь основной причиной отклонения от графика иммунизации у этих детей, должны быть минимизированы и основываться только на объективных критериях оценки тяжести ХСН и противопоказаниях к введению вакцины, обозначенных в инструкции к препарату.

ВЫВОДЫ

1. Для пациентов с ХСН сохраняется риск тяжелого течения пневмококковой инфекции ввиду низкого уровня вакцинации против пневмококка. Из всей группы детей раннего возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, включенных в исследование (n=381), только 5,2% пациентов оказались вакцинированы тремя дозами противопневмококковой вакцины в сроки, предусмотренные графиком национального календаря профилактических прививок; 45,5% пациентов были привиты с отклонениями от графика и 49,3% пациентов не были вакцинированы против пневмококка.
2. Основной причиной отклонения от графика вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с ХСН является медицинский отвод от прививок. По данным медицинской документации и результатам анкетирования родителей пациентов в 81% случаев детям после установления кардиологического диагноза рекомендовался отвод от всех профилактических прививок педиатром, кардиологом и/или иммунологической комиссией. В 8% случаев необходимая информация о специфической вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции не доводилась до сведения родителей/законных представителей пациента, и только в 11% случаев причиной был их отказ от вакцинации.
3. Прививки против пневмококковой инфекции не вызывают более тяжелых или частых поствакцинальных реакций у детей с ХСН в сравнении с таковыми в общей популяции. В когорте исследуемых пациентов только в 20% случаев отмечалось повышение температуры тела от 37,6 до 39*С. В отдаленные сроки после противопневмококковой вакцинации у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы не отмечено нарастания стадии и/или функционального класса хронической сердечной недостаточности.
4. Вакцинация против пневмококковой инфекции не оказывает значимого отрицательного воздействия на тяжесть сердечно-сосудистой патологии. Пациенты с ХСН, привитые противопневмококковой вакциной, продолжая получать комбинированную терапию, направленную на купирование проявлений сердечной недостаточности, через 6 месяцев

демонстрируют уменьшение функционального класса ХСН в 20% случаев, и через 12 месяцев уменьшение тяжести клинических проявлений ХСН в 2% случаев. При этом вариативность уровня натрийуретического пептида, как маркера сердечной недостаточности, или параметров эхокардиографического исследования у вакцинированных пациентов отражает лишь патогенез отдельного заболевания сердечно-сосудистой системы и не позволяет использовать эти данные для оценки влияния противопневмококковой вакцинации на состояние здоровья детей с ХСН.

5. Вакцинация против пневмококковой инфекции детей с ХСН может считаться клинически эффективной. В исследуемой группе пациентов после специфической иммунизации на 86% сократилось количество эпизодов острых респираторных инфекций, требовавших антибактериального лечения; в 2,5 раза реже регистрировались отиты и в 8 раз реже – пневмонии. При этом, у вакцинированных пациентов по данным серологических исследований титр специфических антител к капсулярному полисахариду пневмококка при минимальной защитной концентрации 40 Ед/мл составил 88,8 Ед/мл, в 10 раз превысив титр антител в сыворотке у непривитых детей (7,14 Ед/мл), что свидетельствует об эффективном иммунном ответе на введение противопневмококковой вакцины пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопровождающимися хронический сердечной недостаточностью.
6. Своевременный старт иммунизации и введение минимально двух, а оптимально трех доз противопневмококковой вакцины влияет на иммунологическую эффективность вакцинации в группе детей с ХСН. Через 12–18 месяцев у детей, получивших 2 и 3 дозы вакцины, титр поствакцинальных антител к капсулярному полисахариду пневмококка составляет 53,6 Ед/мл и 53,8 Ед/мл соответственно, в то время как у пациентов, получивших только одну дозу вакцины, титр приближается к критическому уровню и составляет – 40,5 Ед/мл. Согласно нашим данным, в группах пациентов с различной стадией и функциональным классом хронической сердечной недостаточности, с различными типами кардиомиопатий и врожденными пороками сердца, а также сопутствующей соматической или синдромальной патологией не выявляется достоверной разницы поствакцинального титра антител к капсулярному полисахариду пневмококка.
7. Для детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися ХСН, иммунологически эффективной может считаться схема, состоящая из двух доз конъюгированной пневмококковой вакцины на первом году жизни и ревакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной на втором году жизни с введением бустерной дозы полисахаридной пневмококковой вакцины детям, достигшим 24 месяцев жизни, особенно имеющим отклонения от графика национального календаря профилактических прививок.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с сердечно-сосудистой патологией (врожденный порок сердца, кардиомиопатия), сопровождающейся ХСН 1 или 2 стадии, рекомендуется проведение вакцинации против пневмококковой инфекции в сроки максимально приближенные к графику национального

календаря профилактических прививок, с целью снижения риска тяжелого течения инфекции с возможной декомпенсацией сердечной деятельности.

2. Вакцинация детей с хронической сердечной недостаточностью разрешена на фоне стабильного состояния по основному заболеванию при достижении минимума гемодинамических нарушений, в том числе на фоне проводимой комбинированной терапии.
3. Учитывая риск развития тахикардии, детям с хронической сердечной недостаточностью в поствакцинальном периоде рекомендован прием жаропонижающего средства при повышении температуры 37,5*С и более.
4. Схема вакцинации против пневмококковой инфекции, рекомендованная для детей с хронической сердечной недостаточностью (Таблица 3):

Таблица 3. Схема вакцинации против пневмококковой инфекции для детей с хронической сердечной недостаточностью

№ дозы	**Противопневмококковая вакцина**	**Возраст вакцинации**
1	Тринадцативалентная полисахаридная конъюгированная пневмококковая вакцина (ПКВ13)	2 месяца
2	Тринадцативалентная полисахаридная конъюгированная пневмококковая вакцина (ПКВ13)	4-4,5 месяца
3	Тринадцативалентная полисахаридная конъюгированная пневмококковая вакцина (ПКВ13)	11-15 месяцев
4	Бустерная доза двадцатитрехвалетной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ23)	с 24 месяцев **не менее 8 недель с момента введения ПКВ13*

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Галицкая М.Г., Фисенко А.П., Ткаченко Н.Е., Давыдова И.В., Смирнов И.Е., Курдуп М.К., Макарова С.Г. Вакцинация против пневмококковой инфекции детей с хронической сердечной недостаточностью. Российский педиатрический журнал. 2021; 24(5): 340-347.**
2. **Галицкая М.Г., Фисенко А.П., Таточенко В.К., Макарова С.Г., Давыдова И.В., Курдуп М.К., Ясаков Д.С. Вакцинопрофилактика и ее противники в современном мире. Российский педиатрический журнал. 2021; 24(6): 424-432.**
3. Курдуп М.К., Галицкая М.Г., Макарова С.Г., Давыдова И.В. Вакцинация против пневмококковой инфекции у детей с корригированными врожденными пороками сердца. Тезисы. Российский педиатрический журнал, 2021; 24(4): 261.

4. Курдуп М.К., Давыдова И.В., Алябьева Н.М., Семикина Е.Л., Басаргина Е.Н. Профилактика пневмококковой инфекции у детей с хронической сердечной недостаточностью. Тезисы. Российский педиатрический журнал, 2022; 25(4): 269.
5. **Курдуп М.К., Галицкая М.Г., Давыдова И.В., Фисенко А.П., Басаргина Е.Н., Макарова С.Г. Противопневмококковая вакцинация детей с хронической кардиологической патологией. Доктор.Ру.2022; 21(3):17–21. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-17-21.**
6. **Курдуп М.К., Фисенко А.П., Давыдова И.В., Жужула А.А., Алябьева Н.М., Басаргина Е.Н. Противопневмококковая иммунизация у детей раннего возраста с хронической сердечной недостаточностью. Доктор.Ру. 2023;22(3):15–21. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-15-21.**
7. Курдуп М.К., Давыдова И.В., Фисенко А.П. Проблемы вакцинации против пневмококковой инфекции детей с хронической сердечной недостаточностью. Тезисы. Сборник тезисов IX Московский Городской Съезд педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии», 2023; 23.
8. Kurdup M., Orlova Y., Tkachenko N. Vaccination of children with congenital heart diseases against pneumococcal infection. The 12th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD-*12*). 2020. Publication of abstracts, Abstract ID: 1306.
9. Kurdup M. Vaccination against pneumococcal infection in children with congenital heart defects. 55th Annual Meeting of the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology. 2022. Abstracts-E-Book, p. 521.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПС - врождённый порок сердца
ГКМП – кардиомиопатия гипертрофический фенотип
ДКМП - кардиомиопатия дилатационный фенотип
НКМП – неклассифицируемая кардиомиопатия
ПКВ13 - тринадцативалентная полисахаридная конъюгированная пневмококковая вакцина
ППВ23 - двадцатитрехвалетная полисахаридная пневмококковая вакцина
РКМП – рестриктивный фенотип кардиомиопатии
ФВ – фракция выброса
ХСН - хроническая сердечная недостаточность