Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Д.м.н., профессор, Фисенко Андрей Петрович
Д.м.н. Давыдова Ирина Владимировна

Москва 2024г.

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ……...…….4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ …….14
1.1. Общая характеристика сердечной недостаточности у детей……..……..14
1.2. Влияние респираторной заболеваемости на тяжесть течения ХСН у детей с патологией сердечно-сосудистой системы…….21
1.3. Пневмококковая инфекция у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы……..……25
1.4. Современные рекомендации по вакцинации детей с ХСН против пневмотропных инфекций……31
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…….……...45
ГЛАВА 3
Специфическая иммунопрофилактика пневмококковой инфекции у детей с хронической сердечной недостаточностью на современном этапе
3.1. Охват пневмококковой вакцинацией детей с ХСН……...…..…….…….…….56
3.2. Причины отклонения от графика противопневмококковой вакцинации у детей с ХСН……...…. 62
3.3. Характеристика группы детей, вакцинированных и не вакцинированных против пневмококковой инфекции, в зависимости от нозологии и тяжести хронической сердечной недостаточности……...63
3.4. Влияние сопутствующих заболеваний на охват противопневмококковой вакцинацией детей с ХСН…….65
3.5. Вакцинации детей с ХСН против пневмококковой инфекции по месту жительства……..67
ГЛАВА 4
Безопасность, клиническая и иммунологическая эффективность иммунизации против пневмококковой инфекции детей с хронической сердечной недостаточностью……..69

4.1. Ранний поствакцинальный период противопневмококковой иммунизации детей с хронической сердечной недостаточностью…….69
4.2. Отдаленный поствакцинальный период противопневмококковой иммунизации детей с хронической сердечной недостаточностью…….73
4.3. Уровень острой инфекционной заболеваемости у детей с ХСН до и после проведения вакцинации против пневмококковой инфекции……..81
4.4. Уровень специфических иммуноглобулинов к серотипам пневмококка у детей с ХСН, вакцинированных и не вакцинированных противопневмококковой вакциной……...85
4.5. Поствакцинальный иммунитет к пневмококку у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в зависимости от степени ХСН, нозологии и сопутствующего заболевания…….92
4.6. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей с ХСН на примере пациентов с синдромом Барта……...95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ…….…..…….……99
ВЫВОДЫ……...111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….....……114
СПИСОК СОКРАЩАНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ……115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……...……..116
ПРИЛОЖЕНИЕ ……..……..137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Согласно данным литературы, пациенты с хроническими заболеваниями предрасположены к тяжелому течению и более частому развитию инвазивных форм пневмококковой инфекции. Показатели смертности от инвазивных форм St. pneumoniae у детей раннего возраста могут достигать от 20 до 50% [2]. По данным за 2018г. на территории Российской Федерации в 57% случаев пневмония была причиной летальных исходов в структуре смертности от заболеваний органов дыхания у детей [15].

На сегодняшний день вопрос эффективности и безопасности вакцинации против пневмотропных инфекций изучен в группе пациентов с различными хроническими заболеваниями. Для детей с нефротическим синдромом обоснована противопневмококковая иммунизация, в том числе на фоне иммуносупрессивной терапии; продемонстрирован напряженный поствакцинальный иммунитет у детей с приобретенным иммунодефицитным состоянием; исследовано влияние вакцинации против пневмококка на течение бронхиальной астмы; оценена переносимость 13-валентной пневмококковой вакцины пациентами с системным ювенильным артритом, в том числе на фоне иммунобиологической терапии [7,8,33,45,51].

Отдельное место в группе пациентов с хронической патологией занимают больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), 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 сердечную недостаточность [129].

Вопросам профилактики бронхолегочных инфекций у взрослого населения с хронической сердечной недостаточностью посвящено большое количество исследований. Различные зарубежные руководства рекомендуют обязательную вакцинацию против пневмококковой инфекции в этой когорте пациентов [106].

Описан защитный эффект пневмококковой вакцинации в общей взрослой популяции в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – инфаркта миокарда, цереброваскулярных осложнении и декомпенсации сердечной недостаточности [81]. В отечественных клинических рекомендациях по хронической сердечной недостаточности для взрослых специфическая профилактика пневмококковой инфекции рассматривается как фактор, влияющий на течение и исход сердечно-сосудистого заболевания [57].

В отечественных клинических руководствах по сердечной недостаточности у детей в настоящее время не предусмотрено рекомендаций по вакцинопрофилактике как против пневмококковой инфекции, так и против других вакциноуправляемых инфекций национального календаря профилактических прививок [62]. Дети с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, как правило, в анамнезе имеют частые респираторные инфекции, неоднократные курсы антибактериальной терапии и представляют группу риска по тяжелому течению пневмококковой инфекции. Развитие дыхательной недостаточности на фоне пневмонии, декомпенсация сердечной недостаточности часто требуют госпитализации пациентов раннего возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в отделение интенсивной терапии [44,70]. Учитывая существующую проблему антибиотикорезистентности St. pneumoniae, вопрос специфической иммунопрофилактики данной инфекции у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы становится особенно актуальным [53,165].

В настоящее время для детей с болезнями сердца не существует абсолютных противопоказаний к проведению вакцинации. Отечественные и зарубежные источники рекомендуют прививать таких пациентов по достижению минимума гемодинамических нарушений, в том числе на фоне проводимой базисной терапии [2,40,65]. Однако, объем информации, как правило, ограничен отдельными обсервационными исследованиями. Тема вакцинации против пневмококковой инфекции изучена достаточно широко, но не в отношении детей с хронической патологией, у которых иммунизация против данного возбудителя может влиять на течение заболевания в отдаленные сроки.

Несмотря на существующие рекомендации по вакцинации детей с хроническими заболеваниями, исследования по противопневмококковой иммунизации детей с ССЗ ограничены и касаются, в основном, пациентов с врожденными пороками сердца [32,50,67]. Подобных сведений о других хронических заболеваниях сердца крайне мало, а информация об охвате прививками против St. pneumoniae детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы практически отсутствует [17,21,170].

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 данным зарубежных и отечественных исследований, пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы относятся к группе риска по тяжелому течению пневмококковой инфекции [2,40,65]. Имеется небольшое количество работ, посвященных вопросам клинической эффективности противопневмококковой вакцинации у детей с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца [32,146,170], в то время как группа детей с другой патологией сердца, сопровождающейся хронической сердечной недостаточностью, в настоящее время остается неизученной. У взрослых с диагностированной сердечной недостаточностью разработаны и активно внедряются в практику рекомендации по специфической вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции [2,40,57]. В отсутствие рекомендаций по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей раннего возраста с хронической сердечной недостаточностью высокая доля медицинских отводов, распространяющихся на все прививки национального календаря, необоснованно откладывается старт иммунизации против пневмококка и ограничивается курс прививок одной дозой вакцины [9]. До настоящего времени оценка иммунологической эффективности

противопневмококковой вакцинации у детей с хронической сердечной недостаточностью не проводилась.

Таким образом, становится очевидной 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 вакцинацией 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.
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 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 профилактической прививки 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

Изложенные в исследовании положения, выводы и практические рекомендации представлены: на сессии ISPPD-12, 2020 с публикацией тезисов работы, 55th Annual Meeting of the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology, 2022, Geneva с постерным докладом, на IV Всероссийской научно-практической конференции "Осенние Филатовские чтения - важные вопросы детского здоровья" (8-9 сентября 2022г., Смоленск), на XII Всероссийском конгрессе «Детская кардиология 2022» (8-10 декабря 2022г., Москва) и IX Московском Городском Съезде педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (4-6 октября 2023г., Москва), VI Всероссийской научно-практической конференции "Осенние Филатовские чтения - важные вопросы детского здоровья" (25-27 сентября 2024г., 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

Непосредственное участие на всех этапах исследования: анализ литературных данных по теме диссертации, разработка дизайна исследования, формирование базы данных, обследование пациентов, проведение анкетирования родителей и консультирования пациентов с ХСН по вопросам вакцинации, проведение лабораторных серологических исследований, проведение вакцинации детям с хронической сердечной недостаточностью на госпитальном этапе, последующая статистическая обработка и интерпретация полученных результатов, на основании которых были сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы, подготовка публикаций.

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.

ГЛАВА 1. ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, СОПРОВОЖДАЮЩИМИСЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Общая характеристика сердечной недостаточности у детей

Хроническая сердечная недостаточность признана сложным клиническим синдромом, связанным с широким спектром нарушений структуры или функции сердца. Хотя определения могут варьировать, в широком смысле ХСН можно охарактеризовать как неспособность сердца снабжать кровью большой или малый круги кровообращения с соответствующей скоростью кровотока или получать венозный возврат при соответствующем давлении наполнения, что приводит к неблагоприятному воздействию как на сердечно-сосудистую систему, так и на организм в целом [111,116,125,167].

Патогенез хронической сердечной недостаточности у детей представляет собой сложный и многофакторный процесс, включающий структурные, функциональные и нейрогормональные изменения. Эпидемиология ХСН у взрослого населения изучена достаточно полно [71], в то время как в детской популяции заболеваемость и распространенность ХСН изучены недостаточно. Наиболее распространенные причины ХСН у взрослых, включающие ишемию, гипертензию и воспаление клапанов, редко встречаются у детей [1].

Ведущими причинами детской ХСН, зарегистрированными в странах с низким уровнем дохода, считаются инфекционный миокардит или эндокардит, многие случаи ХСН вызываются тяжелой анемией, гипокальциемией или дефицитом витамина Д, а в более развитых странах – чаще всего это врожденные пороки сердца и кардиомиопатии, реже - нарушения ритма и проводимости, а также приобретенные заболевания сердца. Распространенность ХСН при кардиомиопатии по разным данным составляет от 36,1% в Япония до 79% в США [7,18]. Дилатационный фенотип кардиомиопатии является наиболее распространенной формой заболевания – 1,13-1,24 случая на 100.000 детей и

характеризуется расширением камер сердца и снижением сократительной способности миокарда. Гипертрофическая кардиомиопатия – это наследственное заболевание, при котором происходит утолщение стенок сердца, что сопровождается нарушением диастолической функции и может приводить к обструкции выводного тракта левого или правого желудочков сердца. Частота данного фенотипа может варьировать от 0,47 до 0,54 случаев на 100.000 детей за год. Рестриктивный фенотип кардиомиопатии характеризуется снижением эластичности стенок сердца при сохранной сократительной способности миокарда, а заметное нарушение диастолической функции сердечной мышцы приводит к повышению давления в малом круге кровообращения. Данный фенотип встречается гораздо реже, чем дилатационная и гипертрофическая формы – 0,03 случая на 100.000 за год [54,135].

В зависимости от возраста ребенка можно предполагать различную этиологию ХСН - у новорожденных и детей раннего возраста основными причинами сердечной недостаточности являются врожденные пороки сердца. После оперативного вмешательства у 78% детей с ВПС сердечная недостаточность может быть купирована. Наиболее частыми врожденными пороками сердца, приводящими к ХСН, являются дефекты межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло, транспозиция магистральных артерий и коарктация аорты [14]. В дошкольном и школьном возрасте причинами сердечной недостаточности являются идиопатические и воспалительные заболевания сердца, кроме того, поражение сердца при различных генетических синдромах также часто сопровождается развитием сердечной недостаточности. Кардиомиопатии могут проявляться в любом возрасте [14,29].

Заболеваемость ХСН у детей варьирует от 1 до 3 случаев на 1000 детей в общей популяции. Среди детей с врожденными пороками сердца частота ХСН достигает 25-30%. В подростковом возрасте ХСН может развиваться вследствие прогрессирования врожденных или приобретенных кардиомиопатий [60]. Данные, представленные в таблице 1.1.1, свидетельствуют о вариабельности клинических проявлений ХСН в зависимости от возраста манифестации заболевания.

Таблица 1.1.1. Клинические симптомы ХСН в зависимости от возраста пациента [62].

Возрастная группа	Частые симптомы	Менее частые симптомы
Грудные дети/дети раннего возраста	Тахипноэ Тахикардия Трудности вскармливания Потливость Бледность Задержка физического развития	Цианоз Нарушения ритма сердца Обмороки Отеки Асцит
Дети школьного возраста/подростки	Утомляемость Нарушение толерантности нагрузкам Одышка Ортопноэ Боли в животе Тошнота Рвота	Нарушения ритма сердца Боли в грудной клетке Отеки Асцит

В целом, симптомы ХСН зависят от того, имеется ли застой крови из-за правожелудочковой недостаточности или гипоперфузия органов и тканей из-за систолической дисфункции левого желудочка. Признаки и симптомы ХСН по большому кругу кровообращения включают повышенное давление в яремных венах, плевральный выпот, асцит, отек стоп, дискомфорт в животе и гепатомегалию. Признаки и симптомы левожелудочковой ХСН включают одышку, ортопноэ, хрипы при аускультации на фоне отека легких, головокружение, утомляемость, тошноту, рвоту, боли в животе и непереносимость пищи [156].

В зависимости от этиологического фактора со стороны сердечно-сосудистой системы происходят определенные структурные и функциональные изменения. При врожденных пороках сердца нарушения структурного строения сердца, такие как гипертрофия миокарда и дилатация камер сердца, могут развиваться как ответ на перегрузку давлением или объемом. В случае миокардита и кардиомиопатии возникает воспаление и повреждение миокарда, что снижает его способность сокращаться и расслабляться. В свою очередь, повышение активности симпатической нервной системы приводит к тахикардии и вазоконстрикции, что

увеличивает нагрузку на сердце и ухудшает его функцию. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вызывает задержку натрия и воды, что приводит к увеличению объема циркулирующей крови и повышению артериального давления. Вазоконстрикция и ремоделирования миокарда под воздействием ангиотензина II усугубляет дисфункцию сердца. Систолическая дисфункция, связанная с уменьшением сократительной способности миокарда, приводит к снижению ударного объема сердца и сердечного выброса, что грозит застоем крови, как в большом, так и в малом кругах кровообращения. Диастолическая дисфункция, связанная с нарушением расслабления миокарда и снижением комплаенса камер сердца, приводит к затруднению наполнения желудочков, что также провоцирует застой крови. Кардиомиоциты в ответ на перегрузку объемом и давлением увеличиваются в размере и могут подвергаться апоптозу, что снижает количество функционально активных клеток и способствует развитию фиброза миокарда. В свою очередь, изменения структуры и размеров сердца замыкают порочных круг ХСН, ухудшая сократительную способность миокарда и диастолическое наполнение [18,48,83,92].

Таблица 1.1.2. Национальная классификация стадий ХСН.

Стадия	**Клинические проявления**
I	Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция ЛЖ
IIA	Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов
IIБ	Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов
III	Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов–мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования органов

Для определения тяжести ХСН используются классификации стадии заболевания сердца и функционального класса (таблица 1.1.2) [43,62].

В таблице 1.1.3 представлена классификация для определения функционального класса (ФК) ХСН по Ross R.D. (1987г.), применяемая для детей до 7 лет, и классификация NYHA (New York Heart Association - Нью-Йоркская ассоциация сердца) - для детей старше 7 лет [62].

Таблица 1.1.3. Классификация функционального класса ХСН по Ross R.D.(1987) и по NYHA.

	ФК ХСН по Ross R.D.		**ФК ХСН по NYHA**
I ФК	Нет симптомов	I ФК	Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил
II ФК	Небольшое тахипноэ или потливость при кормлении у грудных детей. Диспноэ при нагрузке у старших детей	II ФК	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением
III ФК	Выраженное тахипноэ или потливость при кормлении у грудных детей. Удлиненное время кормления, задержка роста вследствие сердечной недостаточности. Выраженное диспноэ при нагрузке у старших детей.	III ФК	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов
IV ФК	В покое имеются такие симптомы как тахипноэ, втяжение мышц грудной клетки, «хрюканье», потливость	IV ФК	Невозможность выполнить какую-либо нагрузку без появления дискомфорта; симптомы сердечной недостаточности присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности

Диагностика хронической сердечной недостаточности у детей требует использования различных лабораторных и инструментальных методов для оценки сердечной функции и выявления сопутствующих заболеваний. Натрийуретические пептиды (BNP и NT-proBNP) повышаются при увеличении давления и растяжении стенок сердца. Они являются важными биомаркерами для диагностики и оценки тяжести ХСН. Высокие уровни BNP и NT-proBNP коррелируют с тяжестью сердечной недостаточности и могут использоваться для мониторинга эффективности лечения [22]. Также оценивается уровень электролитов, функциональные пробы печени и почек, углеводный и липидный обмен, воспалительные маркеры и гормональный профиль щитовидной железы для своевременной коррекции электролитных нарушений, в том числе на фоне диуретической терапии, а также для исключения сопутствующей патологии и признаков воспаления, отягощающих течение сердечно-сосудистого заболевания [19,118].

Инструментальная диагностика включает в себя электрокардиографию (ЭКГ) для оценки электрической активности сердца, выявления аритмий, признаков гипертрофии миокарда и ишемии. Эхокардиография (УЗИ сердца) - основной метод визуализации сердца, позволяющий оценить структуру и функцию сердца, включая размеры камер, толщину стенок, сократительную способность (фракцию выброса), работу клапанов и наличие структурных аномалий. Рентгенография грудной клетки используется для оценки размеров сердца (кардиомегалия), состояния легких (признаки застойной сердечной недостаточности, отек легких) и сосудов.

Части пациентов проводится мониторинг Холтера - суточное (или более длительное) мониторирование ЭКГ для выявления транзиторных аритмий и оценки вариабельности сердечного ритма. Кроме того, используются дополнительные визуализирующие методы - магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), в том числе инвазивные - катетеризация сердца для точного измерения давления в камерах сердца и оценки коронарного кровотока. Комплексное использование лабораторных и инструментальных

маркеров позволяет точно диагностировать хроническую сердечную недостаточность у детей, определить степень тяжести заболевания и разработать оптимальный план лечения [36,78,136].

Современные подходы к ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью у взрослых и детей включают комплексную медикаментозную терапию, изменение образа жизни, физическую реабилитацию, регулярный мониторинг состояния и, при необходимости, хирургические вмешательства. Индивидуализированный подход и постоянное взаимодействие между пациентом и врачом являются ключевыми аспектами успешного лечения и улучшения качества жизни пациентов с ХСН. Медикаментозная терапия направлена на улучшение сердечной функции, уменьшение клинических проявлений, а также предотвращение осложнений. Она включает в себя различные группы препаратов: ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II для улучшения функции сердца и снижения артериального давления; бета-блокаторы для контроля частоты сердечных сокращений и улучшения диастолической функции миокарда; петлевые диуретики для уменьшения отеков и снижения нагрузки на сердце; сердечные гликозиды для усиления сердечных сокращений и улучшения кровотока [75,121,123,159].

В случае недостаточной эффективности медикаментозной терапии и/или необходимого комбинированного подхода к терапии ХСН прибегают к хирургическим методам лечения, включающим коррекцию врожденных пороков сердца путем закрытия дефектов межжелудочковой и межпредсердной перегородок, ангиопластику, установку шунтов, а также трансплантацию сердца в тяжелых случаях [72,160].

Важное значение в ведении пациентов с ХСН имеют рекомендации по питанию, питьевому режиму и образу жизни в целом: диета с ограничением соли и жидкости; обеспечение адекватного калорийного рациона; физическая активность, адаптированная к состоянию пациента [126,127].

Прогноз при хронической сердечной недостаточности у детей зависит от многих факторов, включая основное заболевание, степень повреждения сердца и

своевременность оказания медицинской помощи. Современные методы диагностики и лечения позволяют значительно улучшить прогноз и качество жизни многих пациентов с ХСН [23,30]. Ранняя диагностика и лечение врожденных пороков сердца, предупреждение и своевременное лечение инфекционных заболеваний, в том числе пневмотропных инфекций, регулярные медицинские осмотры и мониторинг состояния здоровья ребенка, а также дополнительно генетическое консультирование для семей с высоким риском наследственных заболеваний – меры профилактики хронической сердечной недостаточности [5,110].

Хроническая сердечная недостаточность у детей требует комплексного подхода в лечении и внимательного наблюдения со стороны медицинских специалистов и родителей. Своевременная диагностика и адекватное лечение могут значительно улучшить состояние ребенка и его адаптацию к повседневной жизни.

1.2. Влияние респираторной заболеваемости на тяжесть течения ХСН у детей с патологией сердечно-сосудистой системы

Дети с хронической сердечной недостаточностью подвержены повышенному риску инфекционных заболеваний по сравнению с их сверстниками без ХСН. Это связано с ослабленным иммунитетом, частыми госпитализациями и инвазивными медицинскими процедурами. Респираторные инфекции у этой категории больных могут приводить к декомпенсации сердечной деятельности и протекать с такими осложнениями, как острая дыхательная недостаточность и сепсис [27,55].

Пневмотропные инфекции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы регистрируются чаще и могут протекать тяжелее по сравнению с общей популяцией. Так, дети с ВПС на 1-м году жизни в 4,7 раза чаще переносили респираторные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, чем здоровые сверстники [74]. Согласно отечественному регистру, у взрослых

пневмония увеличивает риск смерти на 10,6%, а в группе пациентов с сердечной недостаточностью риск летального исхода увеличивается до 23,9% [82,140].

Нарушение гемодинамики, обусловленное врожденным пороком сердца или ремоделированием миокарда, легочная гипертензия и несоответствие вентиляции и перфузии могут усугубить последствия респираторных заболеваний. Частота госпитализаций по поводу пневмонии у детей с ХСН может достигать 30-40%, в то время как в группе детей без сопутствующей хронической патологии она составляет 5-10% [13].

Пневмотропные вирусные и бактериальные инфекции, поражающие респираторный тракт на разных уровнях и протекающие в форме ринофарингита, бронхита или пневмонии, представляют угрозу для пациентов с хроническими соматическими заболеваниями. Профилактические меры, такие как вакцинация и раннее лечение, а также поддержка иммунной системы играют ключевую роль в снижении заболеваемости и улучшении прогнозов у этих детей [28].

Исследования показывают, что дети с врожденными пороками сердца в случае заболевания вирусным бронхиолитом остаются в больнице в 3 раза дольше, имеют в 37 раз более высокий уровень смертности и требуют затраты на госпитализацию в 3 раза больше, чем дети с бронхиолитом, не имеющие ВПС [20].

У детей с ХСН в грудном возрасте риск инфекционного заражения и неблагоприятного исхода острого респираторного заболевания может быть ассоциирован с изменениями состава сурфактанта и более низким сопротивлением дыхательных путей в виду исходно отрицательного воздействия на легкие со стороны сердечно-сосудистой системы. У пациентов с поражением сердца респираторные инфекции могут спровоцировать быструю декомпенсацию дыхательной системы и, в свою очередь, недостаточность сердечно-сосудистой системы. Дети с критическими врожденными пороками сердца, сопровождающимися сердечной недостаточностью, в случае развития респираторной инфекции требуют вдвое больше затрат на этапе пребывания в отделении интенсивной терапии и имеют вдвое большую смертность, чем дети с некритическими ВПС [134].

Существуют стратегии, которые потенциально могут снизить бремя респираторных инфекций у детей с ХСН: вакцинация как мера по снижению заболеваемости респираторными инфекциями до госпитализации и снижение распространения внутрибольничных респираторных инфекций на госпитальном этапе [133].

Ребенок с хронической сердечной недостаточностью с момента дебюта заболевания, как правило, проходит обследование и лечение в условиях стационара, что изначально увеличивает риск внутрибольничных инфекций, таких, как пневмония или сепсис [93]. Длительность пребывания в стационаре и количество плановых госпитализаций также увеличивают риск развития внутрибольничных инфекций. Согласно литературным данным, у детей с ХСН первых двух лет жизни диагностированная пневмония и инвазивные медицинские процедуры являются факторами риска развития внутрибольничных осложнений и смертности. Риск летального исхода у таких пациентов может быть в 3-4 раза выше, чем у детей без сердечной недостаточности [89,95,158]. Согласно литературным данным, частота пневмонии у детей с ХСН на 12-15% выше, по сравнению с группой детей без сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы [172]. При исследовании группы детей, госпитализированных в отделение неотложной помощи в одной из клиник США в связи с диагностированной пневмонией, было выявлено, что более 50% пациентов имели какое-либо фоновое заболевание сердечно-сосудистой системы. Рецидивирующая тяжелая респираторная патология часто наблюдалась у детей с врожденными пороками сердца, а также ассоциировалась с застойной сердечной недостаточностью [130].

Заслуживают внимания и респираторные вирусные инфекции, частота которых у детей с ХСН может быть в 2-3 раза выше, чем у здоровых детей. Респираторные вирусные инфекции, сопровождающиеся лихорадкой, у детей с ХСН могут усугубить имеющиеся нарушения сердечного ритма, а симптомы дыхательной недостаточности могут привести к декомпенсации сердечно-сосудистой системы. С целью профилактики бактериального ко-инфицирования и развития бактериального эндокардита на фоне ОРВИ детям с заболеваниями

сердца рекомендуют превентивный курс антибактериальной терапии, что в отсутствие четких лабораторно-инструментальных критериев, способствует необоснованному назначению противомикробной терапии и развитию антибиотикорезистентности. При этом частота наиболее распространённых и тяжелых вирусных инфекции верхних дыхательных путей, таких как грипп и респираторно-синцитиальный вирус, может контролироваться путем активного внедрения в группе детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы специфической иммунопрофилактики пневмотропных инфекций [94,114].

Дети с ХСН являются уязвимой группой в отношении острых респираторных заболеваний, и в случае прогрессирующего течения дыхательной недостаточности на фоне инфекционного процесса, могут потребовать мультидисциплинарного подхода для предотвращения серьезных сердечных и респираторных осложнений. Дети с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в виду частых и продолжительных госпитализаций, необходимости инвазивных процедур подвержены большему риску развития сепсиса. Летальность детей с ВПС при развитии бактериального сепсиса составляет 25% [107,131].

В Соединенных Штатах был проведен анализ смертности детей с сердечной недостаточностью в условиях стационара [154]. В группе из 1006 летальных исходов 10,28% приходилось на респираторные осложнения, 9,24% - на инфекционные заболевания. Сепсис с неуточненным возбудителем и острая систолическая сердечная недостаточность были двумя наиболее распространенными диагнозами у детей в возрасте старше двух лет, умерших от декомпенсации сердечной деятельности. Если в этой группе у детей от 2 до 12 лет сепсис составлял 8% всех первичных диагнозов, то у пациентов от 13 до 20 лет на него приходилось уже 11,59%.

В исследовании Центра врожденных и клапанных заболеваний сердца города Мюнстера (Германия) было обнаружено, что пациенты с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями чаще страдают респираторными инфекциями, а имеющаяся сердечная недостаточность, по-видимому, предрасполагает пациентов к тяжелому или летальному течению инфекции, что

позволяет рассматривать пациентов с ХСН как группу с повышенным риском летального исхода в условиях тяжелых респираторных инфекций [77]. Риск неблагоприятных исходов пациентов с ХСН в этом исследовании был в 3,5–6 раз выше по сравнению с их сверстниками без заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Известно, что в некоторых случаях пациентам с ХСН для предотвращения инфекционных осложнений может быть рекомендована профилактическая антибиотикотерапия [80,115]. Растущая острота респираторных заболеваний у госпитализированных детей и достижения в области современной фармакотерапии привели к тому, что устойчивость микрофлоры, в том числе и пневмококка, к антибиотикам стала проблемой в педиатрических стационарах, а популяция пациентов детского возраста подвергается все большему риску внутрибольничных инфекций [73].

В условиях прогрессирующей антибиотикорезистентности микроорганизмов иммунизация против пневмотропных инфекций является приоритетным направлением профилактической медицины [141]. Показатели заболеваемости детей, вакцинированных против гриппа, гемофильной и пневмококковой инфекций, демонстрируют, что они реже страдают острыми респираторными заболеваниями. Учитывая активное использование антибиотиков у детей, рост антибиотикорезистентности патогенной флоры, в том числе к препаратам, применяющимся в терапии бактериальных осложнений вирусных респираторных инфекций, в настоящее время стоит рассматривать специфическую вакцинопрофилактику пневмотропных инфекций как важный инструмент диспансерного ведения детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися ХСН [145].

1.3. Пневмококковая инфекция у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

Пневмококковая инфекция, вызываемая *Streptococcus pneumoniae*, остается серьезной проблемой здравоохранения и считается одной из самых частых

бактериальных инфекций во всем мире. От заболеваний, вызванных пневмококком умирает порядка 1,5 миллионов человек в мире за год, из которых половина – это дети первых 5 лет жизни. Наиболее опасными инвазивными формами пневмококковых инфекций являются пневмония с плевритом, бактериемия, менингит, которые, по литературным данным, встречаются с частотой 150 случаев на 100.000 населения. Существующие более легкие, неинвазивные формы пневмококковой инфекции - средний отиты, синусит, пневмония и бронхит, поддерживающие высокий общий уровень заболеваемости *Streptococcus pneumoniae* в популяции из-за большей распространенности [10,96]. Пневмококк является повсеместным комменсалом, часто колонизирует верхние дыхательные пути человека, особенно носоглотку. Колонизация носоглотки может начинаться с первых месяцев жизни. Несмотря на то, что носительство пневмококков сопровождается естественной иммунизацией, до 3-летнего возраста уровень антител к данной инфекции остаётся низким, что делает детей раннего возраста особо восприимчивыми к ней [141]. В Российской Федерации распространенность инвазивных форм пневмококковой инфекции оценить сложно, т.к. этиологическое подтверждение бактериальных инфекций в повседневной практике проводится крайне редко. Так, при оценке заболеваемости внебольничными пневмониями в ходе лабораторных исследований только в 29,8% случаев выявляется возбудитель, из них на долю пневмококковых пневмоний приходится лишь 8,4%, что в свою очередь расходится с современными зарубежными научными и статистическими данными [15,172].

Пневмония - одна из самых распространенных форм пневмококковой инфекции и ведущая причина детской смертности от инфекционных заболеваний во всем мире [4,15]. По данным зарубежных источников в 2019 году на пневмонию приходилось 14% всех случаев смерти детей младше пяти лет, что составило примерно 740180 смертей [166]. Наиболее частой бактериальной причиной пневмонии у детей по-прежнему остается *Streptococcus pneumoniae*.

Пневмококковая инфекция представляет серьезную угрозу для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Для пациентов с хронической

сердечной недостаточностью риск развития внебольничной пневмонии увеличивается в 3,3 раза, а риск развития инвазивной формы пневмококковой инфекции выше в 9,9 раз по сравнению с пациентами без сопутствующего поражения сердца. Авторами было обнаружено, что пациенты с застойной сердечной недостаточностью, принимающие петлевые диуретики, особенно подвержены риску госпитализации в случае развития внебольничной пневмонии. Наличие хронических заболеваний не только увеличивает риск заражения человека пневмококковой инфекцией, но также может неблагоприятно повлиять на тяжесть и исход этого заболевания. Повышенный риск сердечных осложнений на фоне течения пневмококковой инфекции наблюдается у пациентов с имеющейся сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма или артериальной гипертензией [87].

В рамках исследования глобального бремени болезней (GBD) за 2019 год была описана более высокая летальность у детей с хронической сердечной недостаточностью в случае наслоения пневмококковой инфекции [172]. В другой работе, посвященной группе детей, госпитализированных в стационар по поводу пневмонии, была продемонстрирована достоверно более высокая потребность в проведении искусственной вентиляции легких, экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) у пациентов с врожденным пороком сердца (18%), чем у пациентов без сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы (5%) [64].

В крайне редких случаях *Streptococcus pneumoniae* может стать причиной инфекционного эндокардита. На современном этапе применения антибактериальной терапии частота этой формы инфекции у взрослых пациентов составляет менее 1% всех случаев на нативных клапанах. Такая форма инфекции протекает молниеносно, связана с быстрой деструкцией клапанов и/или системной эмболией. Согласно результатам исследования US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Group, пневмококковый эндокардит у детей также представляет собой редкое и серьезное заболевание, диагностируется примерно в 3% всех случаев эндокардита и, как правило, возникает у детей с врожденными

гемодинамически значимыми пороками сердца, в том числе после перенесенного оперативного вмешательства [151].

Пневмококки могут проникать непосредственно в миокард и образовывать микропоражения, тем самым нарушая электрофизиологию и сократительную функцию кардиомиоцитов [104,153]. Одним из ключевых факторов вирулентности *Streptococcus pneumoniae* является пневмолизин – токсин, вызывающий значительный приток кальция в кардиомиоциты с последующим развитием дисфункции клеток, и, как следствие, снижением сократительной способности миокарда [98]. Пневмококковый токсин повышает жесткость артериальной стенки, увеличивая значения пульсового и центрального артериального давления, что, в свою очередь, меняет уровень общего сосудистого сопротивления и усиливает потребность миокарда в кислороде. Развивающаяся гипоксемия повышает общее легочное сосудистое сопротивление и приводит к росту преднагрузки на миокард, что способствует снижению сократительной способности правых отделов сердца. Тахикардия, развивающаяся на фоне пневмонии, сокращая продолжительность диастолы, увеличивает риски фибрилляционной активности скомпрометированного миокарда [117,142].

Исследования показывают, что дети с хроническими заболеваниями сердца имеют значительно более высокий риск развития инвазивных пневмококковых заболеваний по сравнению с детьми без таких заболеваний [79]. Инвазивные формы могут распространяться быстро и требовать немедленного лечения. Даже при успешном лечении, инвазивные пневмококковые инфекции могут оставлять долговременные последствия, такие как неврологические повреждения после менингита, потеря слуха, когнитивные нарушения и другие инвалидизирующие состояния. У детей такие последствия могут серьезно повлиять на их развитие и качество жизни [91].

Ряд исследований показывает, что пневмококковая инфекция может не только усугубить существующие проблемы со стороны сердечно-сосудистой системы, но и вызвать события de novo. Первое описание сердечных осложнений при пневмококковой инфекции было опубликовано в 2007 году, а в 2008 году было

опубликовано исследование случая 65-летней женщины с кардиомиопатией Такоцубо, связанной с пневмококковым сепсисом [41]. Важность профилактики сердечных осложнений, возникающих у пациентов с пневмококковой пневмонией, подчеркивается тем фактом, что они связаны не только с 5-кратным увеличением смертности в течение 30 дней, связанной с пневмококковой пневмонией, но и повышенной смертностью и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний даже при долгосрочном наблюдении [143].

У детей с хронической сердечной недостаточностью пневмококковая инфекция представляет серьезную угрозу из-за повышенного риска развития таких осложнений как коронарный синдром, аритмии, плеврит с выпотом и сепсис, которые могут возникать как в острой фазе инфекционного заболевания, так и в течение длительного времени после купирования воспаления [99].

Дети с ХСН часто имеют сопутствующие иммунодефицитные состояния или врожденные аномалии сердца, что увеличивает их восприимчивость к инфекциям. Литературные источники свидетельствуют о том, что у пациентов с ВПС распространенность иммунодефицитных синдромов выше по сравнению с общей популяцией. В исследовании, проведенном в Германии, было выявлено, что 27% детей с ВПС имели повышенную восприимчивость к инфекциям, а в 5,6% – документированный иммунодефицит (по сравнению с 2,9% в общей популяции). Эти дети имели более высокий риск экстренной госпитализации и смертности из-за тяжелого течения инфекционного заболевания [77,105].

Частые госпитализации в группе детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы также могут увеличить риск контакта с патогенной микрофлорой. Исследования подчеркивают, что дети с ВПС и другими болезнями сердца часто нуждаются в длительном пребывании в стационаре, зачастую в отделении интенсивной терапии, и имеют более высокий уровень смертности от инфекционных заболеваний по сравнению с детьми без сопутствующих заболеваний сердца. У детей с ХСН инфекционный процесс часто распространяется на другие системы органов, что требует более широкого комплексного подхода в диагностике и лечении этих пациентов [158].

Этиотропная антибактериальная терапия пневмококковой инфекции представляет определенные трудности у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Пневмококки могут развивать резистентность к антибиотикам путем различных механизмов, включая изменение белков, которые связывают антибиотики; изменение проницаемости клеточной стенки; механизмов, которые уменьшают действие антибиотиков внутри клетки. Антибиотико-резистентные штаммы пневмококка могут значительно осложнить лечение инфекций, увеличивая длительность госпитализации и риск развития инфекционных осложнений [90,143].

Некоторые антибактериальные препараты могут быть ограничены к применению у пациентов с заболеваниями сердца. Известно, что противомикробные средства из групп макролидов и фторхинолонов могут влиять на электрическую активность сердца, удлиняя интервал QT, что может привести к серьезным сердечным аритмиям, таким как Torsade de pointes, которая может спонтанно трансформироваться в фибрилляцию желудочков с последующим летальным исходом. В случае назначения препарата из этих групп, исследователи подчеркивают важность мониторинга интервала QT у детей с кардиологическими заболеваниями [100].

Международные организации, такие как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Центр контроля и профилактики заболеваний (CDC), активно отслеживают и оценивают уровень антибиотикорезистентности пневмококка в различных регионах мира и разрабатывают стратегии по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам [149].

Пневмококковая инфекция у детей с ХСН требует комплексного подхода к диагностике, лечению и профилактике. Для предотвращения инфекций, вызванных пневмококками, и снижения риска развития антибиотикорезистентности именно вакцинация является ключевым инструментом [119]. Использование пневмококковых вакцин может сократить заболеваемость и, следовательно, потребность в применении антибактериальных препаратов. Иммунизация против

вакциноуправляемых инфекций играет ключевую роль в снижении заболеваемости и смертности у детей [132].

1.4. Современные рекомендации по вакцинации детей с ХСН против пневмотропных инфекций

Вакцинация является важнейшей мерой профилактики инфекционных заболеваний у детей с хронической патологией. Проведение иммунизации у детей с отклонениями в состоянии здоровья помогает снизить риск развития тяжелых форм вакциноуправляемых инфекций и их осложнений, уменьшает необходимость госпитализаций и обеспечивает защиту здоровья детей в целом [124,161].

Вакцинопрофилактика пневмотропных инфекций у детей с хронической сердечной недостаточностью предупреждает развитие декомпенсации сердечно-сосудистой системы на фоне острых респираторных событий, чем улучшает прогноз течения основного заболевания и качество жизни таких пациентов [84,171].

Ведущие зарубежные медицинские организации, такие как American Academy of Pediatrics (AAP) и Centers for Disease Control and Prevention (CDC), рекомендуют вакцинацию детей с хронической сердечной недостаточностью против пневмококковой инфекции для профилактики тяжелых инфекционных осложнений в этой когорте больных [109,147]. Пневмококк, как и другие пневмотропные инфекции, представляют угрозу по тяжелому течению как острого заболевания, так и декомпенсации сопутствующей хронической патологии для пациентов из групп риска - с заболеваниями органов дыхания и кровообращения, с иммунодефицитными состояниями, заболеваниями почек, пациенты, подлежащие или получившие трансплантацию органов, с асплением или установленным кохлеарным имплантом, а также больных сахарным диабетом [8,45,49,58,86,98,162].

Наряду со специфической вакцинопрофилактикой пневмококковой инфекции, для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы существуют рекомендации по сезонной иммунизации против гриппа и

дополнительной защите против гемофильной инфекции тип b. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью в большей степени, чем здоровые, подвержены риску осложнений после перенесенного гриппа. Гемофильная инфекция типа b чаще всего осложняется пневмонией, менингитом, эпиглоттитом или сепсисом. Специфическая вакцинопрофилактика гемофильной инфекции типа b может быть рекомендована для детей с заболеваниями сердца в случае неполного или отсутствующего у них вакцинального статуса [6,38].

Проблема реализации профилактических мероприятий против вакциноуправляемых инфекций у пациентов с хроническими заболеваниями обсуждается разными специалистами. В отношении специфической вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции вопрос изучен в группе детей с хроническими заболеваниями легких, с иммунодефицитными состояниями, сахарным диабетом, системными заболеваниями соединительной ткани и нефротическим синдромом [8,45,49,58,86,98,162]. Проведенные исследования показали, что иммунизация пневмококковой конъюгированной вакциной у этих пациентов высокоэффективна и безопасна, что позволяет преодолеть необоснованную предубежденность детских профильных специалистов в отношении вакцинации этих групп пациентов.

ВОЗ признает важность вакцинации детей с хроническими заболеваниями, включая заболевания сердечно-сосудистой системы, против пневмококковой инфекции. Согласно позиции ВОЗ, вакцинация – единственный способ существенно повлиять на заболеваемость и смертность от пневмококковой инфекции, а также обеспечить снижение уровня антибиотикорезистентности. Имея подтверждение безопасности и эффективности пневмококковых конъюгированных вакцин, Всемирная организация здравоохранения и детский фонд ООН (UNICEF) считают необходимым включить их во все национальные программы иммунизации [147].

Для взрослой когорты пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы существуют клинические рекомендации по вакцинопрофилактике, которые предусматривают проведение профилактической иммунизации в период

ремиссии основного заболевания без перерыва в базисной терапии ХСН или через 2-4 недели после купирования обострения, по факту достижения стабильных показателей гемодинамики. После перенесенного острого осложненного инфаркта миокарда вакцинацию рекомендуют не ранее 28-го дня, в случае проведения диуретической терапии - через 7 дней от момента окончания титрации препаратов при стабильной массе тела [40]. Вакцинация против пневмотропных инфекций, таких как грипп и пневмококковая инфекция, включены в протокол клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности у взрослых [57]. Для взрослой когорты пациентов с ХСН появляется все больше публикаций, которые говорят об эффекте вакцинации против пневмококка не только в отношении предотвращения развития пневмонии, но и в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости в целом, а также уменьшения степени сердечной недостаточности и риска смертности [69,162].

Проведение профилактической вакцинации должно стать неотъемлемой частью медицинского наблюдения и в детской когорте пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Мета-анализы исследований подтверждают эффективность вакцинации против пневмококка в снижении заболеваемости и смертности от пневмококковых инфекций у пациентов с кардиологической патологией [101,128,150,157]. Данные о применении конъюгированной пневмококковой вакцины показывают хорошие результаты в снижении числа госпитализаций и смертности у детей с ВПС и другими хроническими заболеваниями [88,168].

Существуют отечественные исследования, в рамках которых разработан алгоритм действий при проведении вакцинации пациента с отклонениями в состоянии здоровья, включающие не только клинический осмотр, но и анализ анамнестических данных, определяющий необходимость комплексного дообследования и курса лечебных мероприятий, предваряющих иммунизацию [67]. Вакцинация против пневмококка является рекомендуемой мерой для защиты здоровья детей с хронической сердечной недостаточностью. Она не только снижает риск развития инфекционных осложнений, но и способствует улучшению

качества жизни пациентов. Учитывая особенности дебюта и течения заболевания у каждого отдельного ребенка с хронической сердечной недостаточностью, все решения о вакцинации должны приниматься врачом после изучения истории заболевания и анамнеза жизни пациента.

Проведение вакцинации детям с хроническими заболеваниями, особенностями в состоянии здоровья требует мультидисциплинарного подхода как на этапе подготовки к вакцинации, так и в поствакцинальном периоде. Консультативная поддержка больного, в том числе в форме врачебного консилиума, в ходе проведения вакцинации поможет контролировать течение хронического заболевания, скорректировать схему базисной терапии, при необходимости — подготовить к вакцинации, а также разработать план ведения поствакцинального периода [117].

В настоящее время, работы, посвященные изучению уровня охвата вакцинации, эффективности и безопасности иммунизации против пневмококковой инфекции детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая врожденные пороки сердца, немногочисленны. Однако, в последнее время тема вакцинации данной категории больных становится все более актуальной, вызывая интерес не только исследователей, но и клиницистов. Анализ охвата вакцинацией в группе детей с корригированными и некорригированными ВПС, проведенный в Нижнем Новгороде, показал, что против пневмококковой инфекции были привиты лишь 11,8% пациентов, возраст задержки вакцинации составлял 36,7±3,5 месяцев, при этом не было выявлено достоверной разницы в группе оперированных и неоперированных детей. По причине недостаточной осведомленности педиатров и детских кардиологов о показаниях и противопоказаниях к противопневмококкой вакцинации дети с гемодинамически значимыми пороками сердца практически не защищены от этой инфекции. Ввиду того, что хирургическое лечение и длительный реабилитационный период увеличивают риск инфекционных осложнений, детям с ВПС целесообразно проводить вакцинацию как можно раньше [97]. Аналогичное исследование, проведенное в больнице Пекинского университета, выявило недостаточный уровень иммунизации детей с ВПС в Китае.

Анкетирование, проведенное в рамках этой работы, определило, что ведущими причинами низкого охвата вакцинацией были: отказ общественных медицинских центров проводить прививки (61,5%) и отсрочка вакцинации по указанию врача (16,3%). Пациенты допускались к вакцинации не ранее 6 месяцев после оперативного лечения, в то время как отсроченная вакцинация детей с ВПС может приводить к более высокому риску инфицирования пневмококком. В рамках исследования не было выявлено ни одного побочного эффекта на введение вакцин национального календаря, что подтвердило возможность безопасной вакцинации пациентов с ВПС в стабильном состоянии по графику, аналогичному таковому у обычных детей [170].

Доказано, что дети с хроническими заболеваниями подвергаются более высокому риску заражения острыми инфекционными заболеваниями. При этом, по данным современных обзоров, они имеют значительно более низкие показатели привитости против большинства вакциноуправляемых инфекций по сравнению со здоровыми детьми [15,76]. Некоторые исследователи делают вывод, что недостаточный охват вакцинацией может быть связан с нечетким описанием противопоказаний в инструкциях к вакцинам, а также с недостаточной информированностью узких специалистов по вопросам вакцинации у детей с хроническими заболеваниями [170].

Исследование, проведенное в трех специализированных клиниках США, показало, что противопневмококковая вакцинация детей с высокими рисками развития инвазивных форм пневмококковой инфекции, включая тех, у кого имелись сердечно-сосудистые заболевания, находилась на уровне 20% [84].

Дети с ХСН остаются в группе с низким охватом профилактическими прививками против пневмококковой инфекции. Способствуя необоснованным медицинским отводам от вакцинации у таких детей, мы подвергаем их риску тяжелого течения этой инфекции, что крайне опасно в отношении прогрессирования основного заболевания. По данным систематического обзора Университетской больницы Греции за период с 2005 по 2023 год, охват противопневмококковой вакцинацией пациентов с сердечной недостаточностью

варьировал от 20% до 84,6% в зависимости от региона [103]. В отечественной литературе данные об уровне привитости детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися хронической сердечной недостаточностью, не представлены.

Отдельную группу представляют дети с корригированными пороками сердца. На данный момент не существует единых рекомендаций по допуску этих пациентов к вакцинации после проведенного оперативного вмешательства. Опасения специалистов в отношении иммунизации детей после операции на сердце могут быть связаны с послеоперационными осложнениями, которые могут возникать в разное время после вмешательства и зависят от типа операции и состояния пациента [52]. Непосредственно после операции (в течение нескольких часов и в первые несколько дней) существует риск развития аритмий из-за изменений в сердечной ткани или влияния анестезии. Во время операции может возникнуть пневмоторакс, вызывая коллапс легкого, раневая поверхность и имплантированные устройства могут стать источником инфекции в первые дни после операции на сердце; из-за снижения двигательной активности пациента существует риск образования тромбов; а из-за несостоятельности швов или сопутствующей патологии системы кроветворения возможны кровотечения [31,148]. Через несколько недель после коррекции ВПС могут возникать гемодинамические изменения, некоторые виды кровотечений, из-за развития атеросклероза есть риск проблемы с кровоснабжением сердца. Регулярное медицинское наблюдение и соответствующее лечение помогают предотвратить или своевременно реагировать на возможные осложнения. Некоторые зарубежные исследователи считают, что спустя 1-3 месяца после оперативного лечения у детей с ВПС исчезают воспалительные маркеры и вакцинация для них не представляет угрозы и считается иммунологически эффективной [6].

Опыт применения противопневмококковой вакцины у взрослых с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также у детей с другими хроническими заболеваниями, несмотря на ограниченное число работ по иммунизации детей с хронической сердечной недостаточностью, позволяет считать

ее эффективной мерой профилактики пневмококковой инфекции в группе детей с заболеваниями сердца [32,97]. Специалисты рекомендуют проведение вакцинации детям с отклонениями в состоянии здоровья с учетом индивидуальных особенностей каждого ребенка и динамики основного заболевания [169]. Исследования показывают, что как полисахаридные, так и конъюгированные вакцины против пневмококка вызывают адекватный иммунный ответ и считаются безопасными для детей с различными хроническими заболеваниями, включая заболевания сердечно-сосудистой системы [97].

Одна из отечественных работ посвящена изучению клинической эффективности и безопасности противопневмококковой вакцины у недоношенных детей с врожденными пороками сердца. После курса иммунизации в исследуемой группе не было зарегистрировано ни одного случая пневмонии, менингита, острого среднего отита или бронхообструктивного синдрома; регистрируемые острые респираторные инфекции не требовали назначения антибактериальных препаратов, тогда как до начала вакцинации пациенты могли получать более 8 курсов антибактериальной терапии в течение года. В раннем поствакцинальном периоде только у 4% пациентов отмечались незначительные общие реакции в виде повышения температуры тела 37,6-38,0°С, других неблагоприятных явлений зарегистрировано не было [32].

Несмотря на большой список показаний к проведению противопневмококковой вакцинации, существуют определенные условия, при которых прививка может быть ограничена к применению. В 2002 г. в России был утвержден перечень медицинских противопоказаний к проведению вакцинации препаратами национального календаря прививок. Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний были отнесены к временным противопоказаниям для вакцинации. Согласно методическим указаниям плановые прививки разрешено проводить через 2–4 недели после выздоровления от ОРВИ или начала ремиссии хронического заболевания. При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных инфекциях и других заболеваниях прививать можно сразу после нормализации температуры [65].

Исходя из инструкции к вакцине против пневмококка, противопоказаниями к назначению являются - повышенная чувствительность на предшествующее введение вакцины с данными компонентами, в том числе анафилактический шок и тяжелые генерализованные аллергические реакции; острые инфекционные или неинфекционные заболевания и обострения хронических заболеваний. Если у ребенка были тяжелые аллергические реакции на предыдущие вакцинации, особенно анафилактический шок, это может стать противопоказанием к проведению дальнейших прививок или требует специальной оценки рисков и пользы. В случае острого заболевания или обострения хронического заболевания вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии [108].

В Российской Федерации в национальный календарь профилактических прививок вакцинация против пневмококковой инфекции была включена с марта 2014 г. Приказом Министерства здравоохранения РФ от 06.12.2021г. №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» первичная иммунизация против пневмококка предусмотрена для всех младенцев в возрасте 2 месяцев и 4,5 месяцев жизни, ревакцинация должна быть запланирована в 15 месяцев, кроме того по эпидемиологическим показаниям прививка против пневмококка рекомендована всем детям в возрасте от 2 до 5 лет и взрослым из групп риска тяжелого течения данной инфекции [108,155].

В настоящее время для профилактики пневмококковой инфекции применяются как конъюгированные пневмококковые, так и полисахаридные вакцины. Недостатком последней является ее низкая эффективность для грудных детей, ввиду недостаточного иммунного ответа на В-зависимые антигены в этом возрасте. Для конъюгированных вакцин характерен Т-зависимый тип иммунного ответа, обеспечивающий более продолжительную иммунную память и высокий уровень бактерицидной активности сыворотки, что в свою очередь позволяет активно применять данный вид вакцин у детей раннего возраста и пожилых пациентов с иммуносупрессией [2].

На территории Российской Федерации зарегистрированы и разрешены к применению следующие виды противопневмококковых вакцин – 13-валентная Превенар 13 (ПКВ13), а также новая отечественная конъюгированная 13-валентная пневмококковая вакцина Пнемотекс, которые содержат 13 серотипов *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F), конъюгированных с нетоксичным вариантом белкового комплекса дифтерийного и столбнячного анатоксина, полисахаридная вакцина Пневмовакс 23 (ППВ23) с охватом серотипов: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F и 33F, содержит фенол в качестве консерванта, не содержит адъювантов или антибиотиков. Пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина (ПКВ7) и 10-валентная (Синфлорикс) в настоящее время не применяются [25,85].

Таблица 1.4.1. Схема вакцинации конъюгированными противопневмококковыми вакцинами.

Начало вакцинации, возраст	**Конъюгированная 10-валентная пневмококковая вакцина**	**Конъюгированная 13-валентная пневмококковая вакцина**
2-6 месяцев	3-кратно с интервалом не менее 1 месяца и ревакцинацией на 2-м году жизни или 2-кратно с интервалом не менее 2 месяцев и ревакцинацией на 2-м году	3-кратно с интервалом не менее 1 месяца и ревакцинацией на 2-м году жизни или 2-кратно с интервалом не менее 2 месяцев и ревакцинацией на 2-м году
7-11 месяцев	2-кратно с интервалом не менее 1 месяца и ревакцинацией на 2-м году	2-кратно с интервалом не менее 1 месяца и ревакцинацией на 2-м году
12-23 месяцев	2-кратно с интервалом не менее 2 месяцев	2-кратно с интервалом не менее 2 месяцев
2-5 лет	-	Однократно

В случае отклонения от графика иммунизации, предусмотренного национальным календарем профилактических прививок, детям может быть

рекомендована «догоняющая» вакцинация против пневмококковой инфекции. При этом для пациентов в возрасте младше 2 лет применяются только конъюгированные пневмококковые вакцины, а полисахаридная пневмококковая вакцина может применяться у детей старше 2 лет, относящихся к группе риска по тяжелому течению пневмококковой инфекции. Согласно инструкции к конъюгированной противопневмококковой вакцине, при нарушении сроков иммунизации ребенку в зависимости от возраста на момент обращения может быть рекомендована одна из схем введения вакцины, представленная в таблице 1.4.1. Стоит заметить, что пациентов с неизвестным прививочным статусом следует считать непривитыми и вакцинировать в соответствии с возрастом [2].

Дети с хроническими заболеваниями, относящиеся к группе риска по тяжелому течению пневмококковой инфекции, согласно современным рекомендациям, начинают вакцинацию против пневмококка с конъюгированной 13-валентной вакцины, а после законченной схемы иммунизации им рекомендуется введение одной дозы полисахаридной 23-валентной вакцины с интервалом 12 месяцев. Пациенты с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, наряду с больными бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом или ВИЧ, согласно клиническим рекомендациям по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей, подлежат вакцинации против пневмококка в любом возрасте по жизненным показаниям [108].

Дополнительное введение полисахаридной 23-валентной вакцины детям из группы риска, привитым конъюгированной 13-валентной противопневмококковой вакциной (ПКВ13), рекомендуется с целью расширения охвата серотипов пневмококка [65]. В период изучения эффективности противопневмококковой вакцинации у детей с отклонениями в состоянии здоровья достаточно внимания уделялось бустерной, то есть дополнительной дозе противопневмококковой вакцины, которая вводилась через несколько месяцев после завершения курса первичной иммунизации. По данным исследований, для детей старшего возраста после спленэктомии эффективная схема вакцинации против пневмококка включала

в себя введение конъюгированной 13-валентной вакцины и через 12 месяцев в качестве бустера - 23-валентной пневмококковой вакцины. В группе пациентов, перенесших трансплантацию органа, на введение бустерной дозы полисахаридной пневмококковой вакцины защитный титр антител к пневмококку был получен даже у тех детей, которые хуже других ответили на введение конъюгированной вакцины [24]. Во время пандемии коронавирусной инфекции вновь заговорили о концепции бустерных прививок как мере стимуляции и укрепления иммунитета при антигенном разнообразим новых штаммов. Исследования подтверждают эффективность введения бустерных доз вакцин для снижения заболеваемости [63]. При этом данных о введении дополнительной дозы полисахаридной пневмококковой вакцины у детей с ХСН в доступной нам литературе не найдено.

Современные рекомендации подчеркивают необходимость индивидуального подхода и внедрения адаптированных схем вакцинации у детей с хронической патологией, чтобы обеспечить максимальную напряженность поствакцинального иммунитета и минимизировать риск декомпенсации основного заболевания на фоне инфекционного воспаления [108,171]. Исследование когорты детей до 5 лет с ВПС с различными схемами вакцинации подтвердило эффективность как минимум двух доз конъюгированной противопневмококковой вакцины для снижения риска развития пневмонии. При сравнительном ретроспективном анализе в группе детей, вакцинированных против пневмококка двумя или тремя дозами вакцины, случаев пневмонии было достоверно меньше, чем в группе невакцинированных ($p < 0{,}001$). Различий в частоте пневмонии между пациентами с ВПС, получившими две, три или четыре дозы ПВ, получено не было [171].

Значимость полного выполнения рекомендованной схемы вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной была показана и в Германии. Проведенное исследование за период 2006-2015 гг. позволило установить связь вакцинального анамнеза у детей до двухлетнего возраста с инвазивными формами пневмококковых заболеваний. Большинство случаев инвазивных пневмококковых заболеваний имели место у непривитых или частично привитых детей.

Соблюдение рекомендованного графика вакцинации, как предполагают авторы, могло бы предотвратить большинство этих случаев [46].

В исследовании ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, посвященном группе детей с хронической сердечной недостаточностью, показано, что проводимую на территории РФ массовую вакцинопрофилактику пневмококковой инфекции отличают несвоевременность и позднее начало. При этом наиболее иммунологически эффективной для этой когорты пациентов была доказана 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 профилактических прививок [117]. Поскольку пациенты с хронической сердечной недостаточностью являются более уязвимыми в отношение респираторных патогенов, оптимизация охвата вакцинацией от пневмококка и гриппа становится решающим фактором для снижения дополнительных рисков для здоровья и снижения частоты госпитализаций, заболеваемости и смертности в этой группе населения. Своевременный и полный охват вакцинацией против пневмококка и гриппа имеет для детей с заболеваниями сердца особое значение вследствие повышенной восприимчивости к респираторным инфекциям, которые, в свою очередь, усугубляют тяжесть течения сердечно-сосудистых заболеваний и приводят к развитию осложнений.

Иммунитет к пневмококковой инфекции может быть приобретенным как в результате естественной инфекции, так и в ответ на введение противопневмококковой вакцины. Оценка эффективности вакцины включает соответствующие количественные и качественные измерения - определение титра антител методом иммуноферментного анализа, функциональной активности и авидности антител, оценка клеточного иммунитета и иммунологической памяти путем прямого анализа В-клеток памяти после иммунизации. При сравнении результатов серологического исследования до и после проведения иммунизации за нормальный ответ на вакцинацию против *Streptococcus pneumoniae* принимается

двукратное или более увеличение концентраций антител минимум для 50% серотипов пневмококка. Как правило, серотип-специфические антитела могут сохраняться до 10 лет после иммунизации или инфицирования [25]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, для противопневмококковой вакцины критерием защитного уровня антител считается титр ≥ 0,35 мкг/мл определенный методом иммуноферментного анализа [59].

Исследования подтверждают, что у детей с хроническими заболеваниями происходит адекватное формирование иммунного ответа на введение противопневмококковых вакцин. Отечественными учеными доказана иммунологическая эффективность вакцины против пневмококка у детей с ювенильным идиопатическим артритом, в том числе на фоне иммунобиологической терапии, подтвержден напряженный иммунный ответ в группе детей с нефротическим синдромом и у недоношенных пациентов с бронхолегочной дисплазией [45,49,152]. Исследование, проведенное в группе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, показало, что вакцинация способствует долгосрочному поддержанию высокого уровня антител, что важно для постоянной защиты от инфекций [39]. Однако, данные о защитном титре антител к пневмококку у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы с ХСН разноречивы и малочисленны [12,25].

Анализ литературных данных показывает, что пациенты с ХСН, как и дети с другими хроническими заболеваниями, могут быть вакцинированы в рамках национального календаря профилактических прививок в стабильном состоянии по основному заболеванию. Очевидно, что вакцинация против пневмококковой инфекции у детей с ХСН должна проводиться в сроки, максимально приближенные к графику национального календаря профилактических прививок, с ограниченным набором противопоказаний. Однако, ограниченное количество исследований на тему безопасности и эффективности специфической вакцинопрофилактики у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы способствует недостаточному охвату прививками в этой когорте пациентов и высокому показателю необоснованных и пролонгированных медицинских отводов. Ввиду отсутствия

конкретных рекомендаций по вакцинации детей с хронической сердечной недостаточностью, врачи-педиатры и профильные специалисты сталкиваются с проблемой ложных противопоказаний к прививкам, тем самым подвергая пациентов с заболеваниями сердца риску тяжелого течения вакциноуправляемых инфекций.

Анализ охвата прививками в группе детей раннего возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопровождающимися ХСН, позволит обозначить ведущие причины отклонения от графика иммунизации, а исследование безопасности и иммунологической эффективности противопневмококковой вакцины в группах пациентов с разной степенью ХСН даст возможность рекомендовать адаптированные схемы специфической иммунизации против *Streptococcus pneumoniae* в раннем возрасте.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование осуществлялось в период с июля 2021г. по декабрь 2023г. в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, г. Москва, директор – заслуженный врач России, профессор, д.м.н. Фисенко А.П.)

Работа проводилась в кардиологическом отделении (заведующая отделением – профессор, д.м.н. Басаргина Е.Н.). Пациенты с врожденными пороками сердца 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.).

На первом этапе исследования был выполнены анализ охвата вакцинацией против пневмококковой инфекции и оценка безопасности и напряженности поствакцинального иммунитета к серотипам пневмококка в группе из 381 пациента раннего возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися хронической сердечной недостаточностью. Принимая во внимание высокую частоту бактерионосительства *Streptococcus pneumoniae* у детей раннего возраста [26,164], в исследуемую группу были включены пациенты с ХСН в возрасте от 2 месяцев до 6 лет, включая период катамнестического наблюдения.

В Российской Федерации вакцинация против пневмококковой инфекции была включена в национальный календарь профилактических прививок в марте 2014 г. для всех детей, начиная с двух месяцев жизни, с введением второй дозы вакцины в 4,5 месяца и ревакцинацией на 2-м году жизни – в 15-18 месяцев.

Согласно клиническим рекомендациям, при нарушении графика прививок со стартом вакцинации в возрасте с 7 до 12 месяцев вводятся 2 дозы противопневмококковой вакцины с интервалом 4 недели, ревакцинация проводится на втором году жизни. Детям возрастной категории 12-23 месяцев вводятся 2 дозы с интервалом 8 недель, детям двух лет и старше – 1 доза однократно. Прерванный курс прививок не требует повторения предыдущих доз [155].

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)** – Таблица 2.1.
3. **Пациенты, имевшие завершенный курс вакцинации против пневмококка (N=124)** – Таблица 2.2.

Доза вакцины	Возрастной интервал	Количество пациентов
V1	для детей, начавших вакцинацию до 24 месяцев и получивших одну дозу вакцины	N=45
V1 V2	для детей, начавших вакцинацию до 12 месяцев и получивших две дозы вакцины	N=22
V1 V2 V3	для детей, начавших вакцинацию с 2х месяцев, и не получивших ревакцинирующую дозу вакцины	N=2

Таблица 2.1. Пациенты, имевшие незавершенный курс вакцинации против пневмококка

Доза вакцины	Возрастной интервал	Количество пациентов
V1 V2 RV	для детей, начавших вакцинацию до 12 месяцев и получивших три дозы вакцины	N=52
V1 V2	для детей, начавших вакцинацию с 12 месяцев и получивших до 24 месяцев две дозы вакцины	N=45
V1	для детей, начавших вакцинацию после 24 месяцев и получивших одну дозу вакцины	N=27

Таблица 2.2. Пациенты, имевшие завершенный курс вакцинации против пневмококка

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 2.3):

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

Таблица 2.3. Распределение групп пациентов в зависимости от стадии ХСН.

2. По нозологической форме заболевания: врожденный порок сердца (корригированный и некорригированный), дилатационный фенотип кардиомиопатии, гипертрофический фенотип кардиомиопатии, рестриктивный фенотип кардиомиопатии, неклассифицируемая кардиомиопатия (Таблица 2.4):

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

Таблица 2.4. Распределение групп пациентов в зависимости от нозологической формы заболевания сердечно-сосудистой системы.

Критерии включения в исследование: дети в возрасте от 2 месяцев до 6 лет с установленной хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне кардиомиопатии (дилатационный фенотип, гипертрофический фенотип, рестриктивный или неклассифицируемый) и/или врожденного порока сердца, получающие специализированную помощь на базе профильного отделения, вакцинированные и не вакцинированные против пневмококковой инфекции.

Критерии невключения в исследование:

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.

Согласно клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность у детей» МКБ 10 - I50, 2016г., Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России [62], у пациентов в возрасте от 2 месяцев до 6 лет определялась степень сердечной недостаточности и ее функциональный класс (Таблица 2.5, Таблица 2.6).

Таблица 2.5. Классификация сердечной недостаточности у детей по Н.А. Белоконь, 1987г.

Стадия	**Левожелудочковая недостаточность**	**Правожелудочковая недостаточность**
I	Сердечная недостаточность отсутствует в покое и появляется после нагрузки в виде одышки и тахикардии	
II А	Число сердечных сокращений увеличено на 15-30% в 1 мин. Частота дыхательных движений увеличена на 30-50%	Печень выступает на 2-3 см из-под края реберной дуги
II Б	Число сердечных сокращений увеличено на 30-50% в 1 мин. Частота дыхательных движений увеличена на 50-70% Возможен акроцианоз, навязчивый кашель, влажные мелкопузырчатые хрипы	Печень выступает на 3-5 см из-под края реберной дуги, возможна пастозность, набухание шейных вен
III	Число сердечных сокращений увеличено на 50-60% в 1 мин. Частота дыхательных движений увеличена на 70-100% Клиническая картина предотека легких	Гепатомегалия, отечный синдром, гидроперикард, асцит

Таблица 2.6. Классификация функциональных классов ХСН по Ross R.D.

Класс	**Интерпретация**
I	Нет симптомов
II	Небольшое тахипноэ или потливость при кормлении у грудных детей. Диспноэ при нагрузке у старших детей
III	Выраженное тахипноэ или потливость при кормлении у грудных детей. Удлиненное время кормления, задержка роста вследствие сердечной недостаточности. Выраженное диспноэ при нагрузке у старших детей
IV	В покое имеются такие симптомы как тахипноэ, втяжение мышц, «хрюканье», потливость

В рамках протокола оказания помощи при кардиомиопатии или врожденном пороке сердца всем пациентам проводились необходимые инструментальные обследования, включая эхокардиографию, кроме прочего позволяющую оценить систолическую функцию миокарда. Рутинно назначались лабораторные исследования – клинический анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови и оценка уровня натрийуретического пептида как маркера сердечной недостаточности.

На основании данных истории болезни, выписки из истории развития ребенка, сертификата профилактических прививок или соответствующей выписки о проведенных профилактических прививках и заключений иммунологической комиссии в исследуемой группе был проанализирован уровень охвата вакцинацией против пневмококковой инфекции, а также против других вакциноуправляемых инфекций национального календаря профилактических прививок.

На основании предоставленной медицинской документации у пациентов был проведен анализ жалоб и анамнестических данных по заболеванию сердечно-сосудистой системы, оценивалось количество и степень тяжести перенесенных респираторных заболеваний в группе вакцинированных детей в период до и после проведенной прививки против пневмококковой инфекции, а также у детей, которые по тем или иным причинам не были иммунизированы.

Для оценки уровня информированности о показаниях к проведению противопневмококковой вакцинации проводилось анкетирование родителей или законных представителей пациентов. Опросник включал информацию о месте наблюдения ребенка (детская поликлиника, частный врач, наблюдение в медицинском центре в рамках добровольного медицинского страхования); информацию о наличии уже проведенной вакцинации против пневмококковой инфекции на момент анкетирования (был ли ребенок привит на первом году жизни или позже, соблюдалась ли схема вакцинации с введением третьей дозы на втором году жизни, было ли введение вакцины против пневмококка одновременным с другими вакцинами национального календаря профилактических прививок); при отсутствии вакцинации против пневмококковой инфекции уточнялась причина (отказ родителей/законных представителей, медицинский отвод с указанием диагноза, устный совет врача или отсутствие какой-либо информации о существовании данной вакцины (см. Приложение 1).

В рамках научной работы за время пребывания в профильном отделении дети с ХСН как из группы невакцинированных (N=188), так и из группы, имевших отклонения от графика вакцинации (N=69), были консультированы по вопросам проведения профилактических прививок. История заболевания каждого из консультируемых пациентов рассматривалась на предмет допуска к вакцинации и составления индивидуального графика «догоняющей» иммунизации против пневмококковой инфекции и других инфекций, включённых в национальный календарь профилактических прививок. В поствакцинальном периоде рекомендовалось наблюдение профильных специалистов, соблюдение рекомендаций лечащего врача-кардиолога и, учитывая риск развития тахикардии на фоне лихорадки в поствакцинальном периоде, был рекомендован прием жаропонижающего средства при повышении температуры 37,5*С и более.

В рамках госпитализации при наличии согласия родителя или законного представителя пациента, согласно составленному графику профилактических прививок, пациенты в возрасте от 2 месяцев до 6 лет были вакцинированы против пневмококковой инфекции и против других вакциноуправляемых инфекций

национального календаря профилактических прививок. Стоит отметить, что в исследование были включены пациенты с ХСН, привитые тринадцативалентной полисахаридной конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ13), а также дети, получившие бустерную дозу двадцатитрехвалетной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ23). Оба медицинских иммунобиологических препарата включают до 90% серотипов пневмококков, являющихся причиной инвазивных форм инфекции, в т. ч. устойчивых к лечению антибиотиками, и демонстрируют эффективность в отношении назофарингеального носительства серотипов, входящих в состав вакцины.

Исходя из инструкции к противопневмококковой вакцине, методических рекомендаций по вакцинации пациентов с ХСН для взрослых [56,108], в рамках нашего исследования для детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы были определены следующие противопоказания к вакцинации против пневмококковой инфекции:

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

Основные показатели исследования:

Охват вакцинацией против пневмококковой инфекции и против других управляемых инфекций национального календаря оценивался согласно требованиям Всемирной Организации Здравоохранения, исходя из которых для предотвращения накопления неиммунных лиц и активизации инфекций показатель охвата вакцинацией не должен быть ниже 95% [138].

Безопасность противопневмококковой вакцинации у пациентов с ХСН оценивалась в условиях пребывания в стационаре в первые 72 часа с момента введения прививки - осуществлялось наблюдение за параметрами гемодинамики с

оценкой температуры тела, жалоб, местных и общих реакций на введение вакцины, а также в отдаленные сроки при повторных плановых госпитализациях.

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

- 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 в отдаленные сроки после иммунизации проводилась клиническая оценка тяжести хронической сердечной недостаточности и лабораторно-инструментальные исследования. Методом биохимического анализа крови исследовался уровень натрийуретического пептида (NTproBNP) - фрагмента вазоактивного гормона, синтезирующегося в клетках миокарда и являющегося маркером сердечной недостаточности. Методом ультразвукового исследования для пациентов с дилатационным фенотипом кардиомиопатии, характеризующимся ремоделированием камер сердца со снижением систолической функции, оценивалась фракция сердечного выброса - разница объема левого желудочка сердца в систолу и диастолу, выраженная в процентах и отражающая сократительную способность миокарда [42].

На втором этапе исследования для оценки иммунологической эффективности противопневмококковой вакцинации у детей с ХСН проводилось сравнительное исследование сывороток в группе вакцинированных и невакцинированных пациентов. С помощью тест системы VaccZyme™ Anti-PCP IgG оценивался уровень специфических иммуноглобулинов к наиболее значимым серотипам пневмококка - 1-5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A,12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F. Для иммуноферментного анализа путем измерения in vitro специфических иммуноглобулинов G против пневмококкового капсулярного

полисахарида (анти-SPP IgG), присутствующего в сыворотке крови человека, использовался биологический материал (до 1мл), полученный из 336 образцов сыворотки пациентов с ХСН, по 45 детям были проанализированы только результаты анкетирования и данные медицинской документации.

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 $p<0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен Локальным независимым этическим комитетом при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России 25.03.2021 г. (протокол № 3). Включение в исследование, серологический анализ сыворотки крови и проведение вакцинации против пневмококковой инфекции проводилось после

информирования родителя или законного представителя и получения добровольного письменного согласия.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.



Рисунок 2.1. Дизайн исследования на тему вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей раннего возраста с хронической сердечной недостаточностью

ГЛАВА 3. СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНСОТЬЮ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

В действующих клинических рекомендациях по хронической сердечной недостаточности у детей (2016г., Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России) имеется раздел «профилактика и диспансерное наблюдение», однако, в отношении проведения профилактических прививок информация в нем отсутствует [62]. При этом, в клинических рекомендациях по профилактике пневмококковой инфекции дети с заболеваниями сердечно-сосудистой системы рассматриваются как группа риска по тяжелому течению этой вакциноуправляемой инфекции [85]. Отечественные и зарубежные источники рекомендуют прививать пациентов с заболеваниями сердца как здоровых, по достижении минимума гемодинамических нарушений, в том числе на фоне проводимой комбинированной медикаментозной терапии [65,138].

3.1. Охват пневмококковой вакцинацией детей с ХСН

Группа из 381 пациента в возрасте от 2 месяцев до 6 лет с диагностированным заболеванием сердечно-сосудистой системы и хронической сердечной недостаточностью была изучена на предмет охвата противопневмококковой вакцинацией и напряженности поствакцинального иммунитета на базе кардиологического отделения и кардиохирургического отделения с интенсивной кардиологией ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за период 2021-2023гг. Предоставленные сертификаты профилактических прививок позволили оценить охват вакцинацией в этой группе и против других вакциноуправляемых инфекций национального календаря прививок – туберкулеза, полиомиелита, гепатита В, дифтерии, столбняка, коклюша, кори, краснухи и паротита.

Инструкцией к 13-валентной конъюгированной вакцине для профилактики пневмококковой инфекции (ПКВ13) предусмотрены следующие схемы иммунизации:

- Введение трех доз вакцины, начиная с 2 месячного возраста

- Введение двух доз вакцины, начиная с 12 месячного возраста
- Введение одной дозы вакцины, начиная с возраста 24 месяцев

По нашим данным, **188 пациентов из 381 (49%)** на момент включения в исследование **не были вакцинированы** ни одной дозой противопневмококковой вакцины (ПВ).

Имели **полный курс иммунизации** против пневмококковой инфекции - **124 пациента (33%)**.

Были привиты одной и более дозами противопневмококковой вакцины, но своевременно **не закончили курс иммунизации** по причине медицинского отвода или отказа родителей - **69 пациентов (18%)** (Рис. 3.1.1)

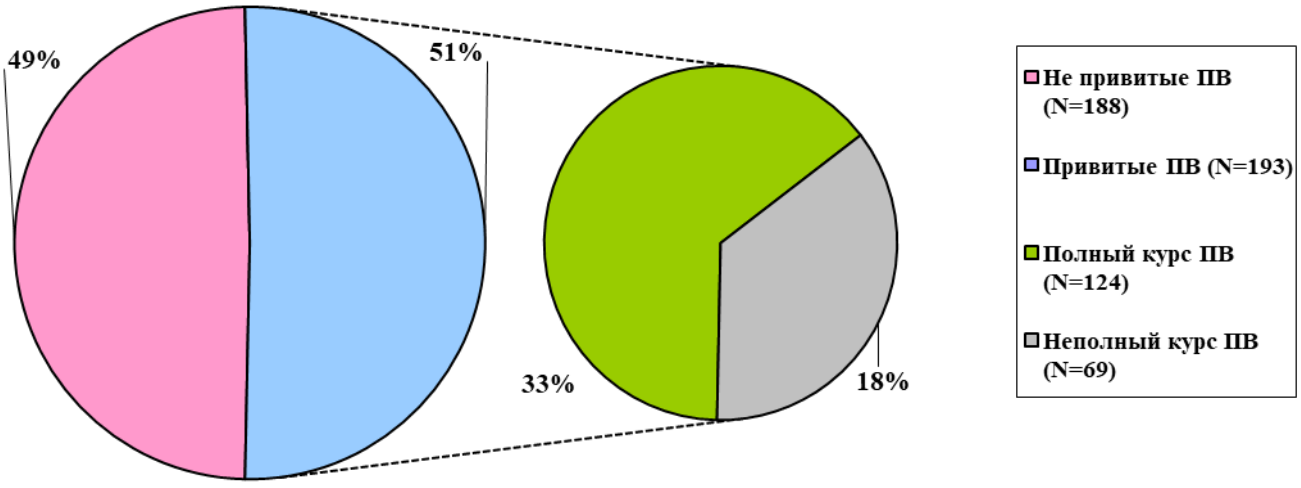


Рисунок 3.1.1. Охват противопневмококковой вакцинацией у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (N=381)

При более подробном изучении группы детей, полностью вакцинированных против пневмококка (N=124), было выявлено, что 80 пациентов из 124 (64,5%) в анамнезе имели длительный медицинский отвод от прививок по заболеванию сердечно-сосудистой системы. При первой госпитализации этих детей в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России специалистами отделения вакцинопрофилактики медицинский отвод был снят, что позволило успешно

завершить курс противопневмококковой вакцинации к моменту включения детей в исследование.

Низкая способность детей раннего возраста вырабатывать антитела к полисахаридным антигенам St.pneumoniae делает эту возрастную группу особенно уязвимой перед пневмококковой инфекцией. Учитывая всплеск пневмококковой заболеваемости у детей со второго полугодия жизни, начало специфической иммунизации с двух месяцев жизни с последовательным введением трех доз вакцины является наиболее предпочтительным [37].

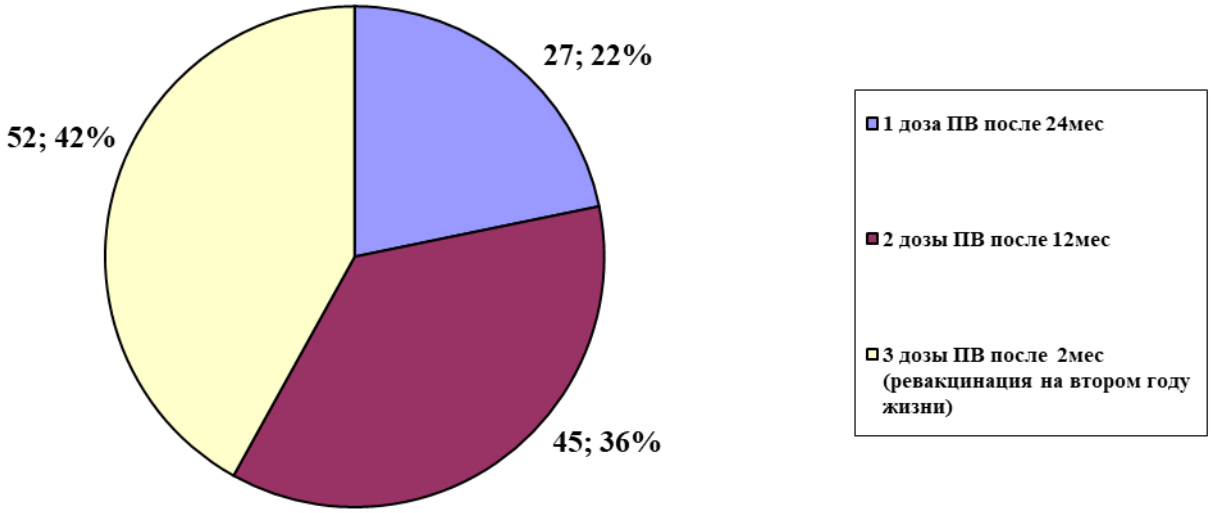


Рисунок 3.1.2. Распределение детей с ХСН с завершенным курсом вакцинации против пневмококка в зависимости от количества доз вакцины (N=124)

По нашим данным, из группы полностью вакцинированных (N=124) каждый второй ребенок был привит с отставанием от графика – 45 из 124 детей получили две дозы противопневмококковой вакцины на втором году жизни, 27 детей были привиты одной дозой - на третьем году жизни и позже. Положенные три прививки против пневмококка (V1, V2, RV), предусмотренные рекомендациями национального календаря профилактических прививок, имели только 52 ребенка (Рис. 3.1.2). Из этой группы 32 пациента с ХСН получили необходимые три дозы вакцины в возрасте от 6 до 20 месяцев, и лишь 20 детей были привиты согласно графику, начиная с 2 месяцев жизни с проведением ревакцинации в среднем в

возрасте 17,7 мес. Таким образом, только 5,2% пациентов из всей группы исследуемых (N=381) были привиты против пневмококка своевременно и получили положенные 3 дозы вакцины. Подобные результаты демонстрируют экстремально низкий охват своевременной противопневмококковой вакцинацией пациентов с ХСН.

На рисунке 3.1.3 представлен анализ группы пациентов с неполным курсом противопневмококковой иммунизации (N=69).

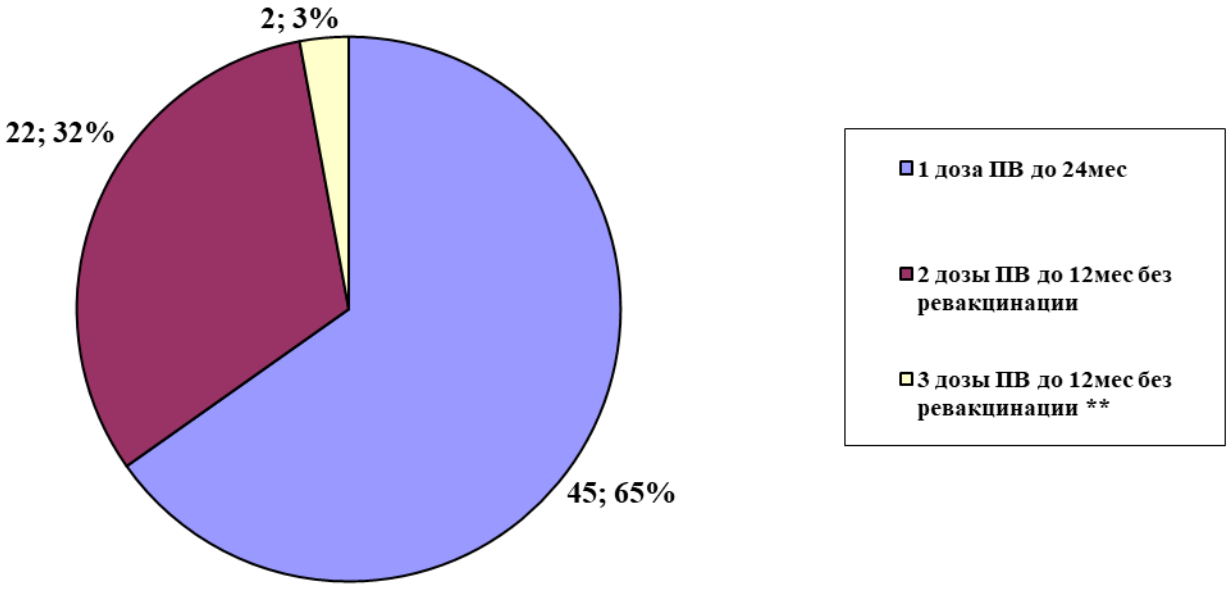


Рисунок 3.1.3. Распределение в группе детей с ХСН с незавершенным курсом вакцинации против пневмококка, в зависимости от количества доз вакцины (N=69)

*** Схема 3+1 предполагает введение трех доз противопневмококковой вакцины на первом году жизни с проведением ревакцинации в 11-15 месяцев*

Показано, что 45 детей (65,2%) было вакцинировано одной дозой вакцины. При этом 20 из 45 пациентов своевременно, в 2 месяца жизни, получили первую дозу, но не окончили курс вакцинации из-за установленного медицинского отвода, связанного с ХСН. Еще 25 из 45 детей имели длительный медицинский отвод от прививок с рождения и были поздно допущены к вакцинации, получив первую

дозу вакцины против пневмококка в возрасте от 12 до 23 месяцев (Рис.3.1.3). Ни одна из представленных ситуаций не удовлетворяет требованиям охвата вакцинацией в группе пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы**,** выявляет неоправданно пролонгированные отводы от прививок у пациентов, компрометированных по тяжелому течению пневмококковой инфекции.

В то же время представляет определенный интерес малочисленная группа детей, получивших 3 дозы вакцины в возрасте от 2 до 12 месяцев – 2 ребенка из 69 (2,9%). В общей группе пациентов (N=381) это менее 1%, хотя такая схема иммунизации, состоящая из трех вакцинаций против пневмококка на первом году жизни и ревакцинации на втором году жизни, отличная от схемы массовой иммунизации детей (две дозы на первом году + ревакцинация на втором году), может быть более предпочтительной для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. С одной стороны, столь малая представленность таких пациентов свидетельствует о том, что их редко прививают в индивидуальном порядке, предусматривающем 3-хкратную вакцинацию на первом году жизни, с другой стороны – сам факт существования такой группы вакцинированных детей говорит о том, что подобная схема иммунизации имеет место в практике педиатров.

Работа с пациентами, имеющими отклонения от графика иммунизации ППВ, не ограничивалась задачами исследования. Истории болезни детей с ХСН изучались на предмет правомочности установленного медицинского отвода от прививок, среди родителей пациентов проводилась санитарно-просветительная работа с целью минимизации возможных отказов от прививок, пациенты консультировались по вопросам вакцинации и получали рекомендации по «догоняющему» графику иммунизации, а также прививались за время пребывания в кардиологическом отделении и кардиохирургическом отделении с интенсивной кардиологией ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

За время госпитализации 86 пациентов раннего возраста с хронической сердечной недостаточностью были привиты согласно составленному графику «догоняющей» вакцинации на базе отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и семейной вакцинации. Благодаря активному

сотрудничеству врачей кардиологов и педиатров, на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России 17 пациентов с неоконченным курсом иммунизации получили недостающие дозы вакцины против пневмококка и смогли завершить курс профилактических прививок, а 69 пациентов с ХСН, ранее не привитых, получили первую дозу противопневмококковой вакцины.

Анализ вакцинального статуса пациентов с хронической сердечной недостаточностью (N=381) показал, что в большинстве случаев они не были привиты и против других вакциноуправляемых инфекций, предусмотренных графиком национального календаря профилактических прививок:

- 66% пациентов (N=252) не были привиты ни одной вакциной национального календаря или имели вакцинацию, проведенную только в родильном доме – V1 против вирусного гепатита В, V1 против туберкулеза
- 17,6% (N=67) пациентов были привиты частично, не имея одной или двух доз для завершения полного курса вакцинации против дифтерии или полиомиелита
- 16,4% (N=62) пациентов были полностью привиты в рамках национального календаря

Принимая во внимание принципиальность начала курса пневмококковой вакцинации, когда проведение первой прививки рекомендуется в 2 месяца жизни, мы оценили средний возраст старта вакцинации в группе пациентов с ХСН, так или иначе привитых против пневмококковой инфекции (N=193). Дети с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися хронической сердечной недостаточностью, с учетом имеющихся у них длительных медицинских отводов, в среднем получали первую дозу противопневмококковой вакцины в возрасте 11,6 мес (Me - 7 мес). Пациенты с гемодинамически значимым врожденным пороком сердца допускались к вакцинации не ранее, чем через 12 месяцев после оперативного вмешательства. А пациентам с диагностированной кардиомиопатией вакцинацию разрешали минимум через 9 месяцев после выписки из стационара. Интересен тот факт, что средний возраст пациентов с ХСН, не имевших на момент включения в исследование ни одной дозы вакцины против пневмококка, составлял

25,7 мес (Me - 19,5 мес), что не только противоречит рекомендациям национального календаря прививок, но и ограничивает в этой группе пациентов курс противопневмококковой вакцинопрофилактики до минимально допустимой одной дозы прививки.

Особенно тревожная ситуация складывается в популяции детей, рожденных преждевременно. По нашим данным, из 60 недоношенных детей, включенных в исследование, 37 пациентов (61,7%) не были вакцинированы против пневмококковой инфекции. Группа пациентов, привитых против пневмококка, состояла из 23 детей (38,3%), при этом 20 недоношенных с гестационным возрастом 35-37 недель были вакцинированы в возрасте от 18 до 24 месяцев, а 3 ребенка с гестационным возрастом 34 недели получили одну дозу противопневмококковой вакцины только на третьем году жизни.

3.2. Причины отклонения от графика противопневмококковой вакцинации у детей с ХСН

По данным медицинской документации и результатов анкетирования родителей или законных представителей пациентов установлено, что у 152 детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопровождающимися ХСН, из всей группы пациентов, не вакцинированных против пневмококкой инфекции (N=188), ведущей причиной отсутствия прививки был медицинский отвод (81%), оформленный педиатром, кардиологом и/или иммунологической комиссией детской поликлиники или стационара по месту жительства (Рис.3.2.1).

Анализ медицинской документации этих пациентов показал, что установленный отвод от прививок распространялся на все вакцины национального календаря, а также исключал проведение плановой туберкулинодиагностики, в том числе детям, не иммунизированным против туберкулеза. Стоит отметить, что медицинский отвод определялся пациентам с момента подтверждения сердечно-сосудистой патологии на длительный неопределенный срок.

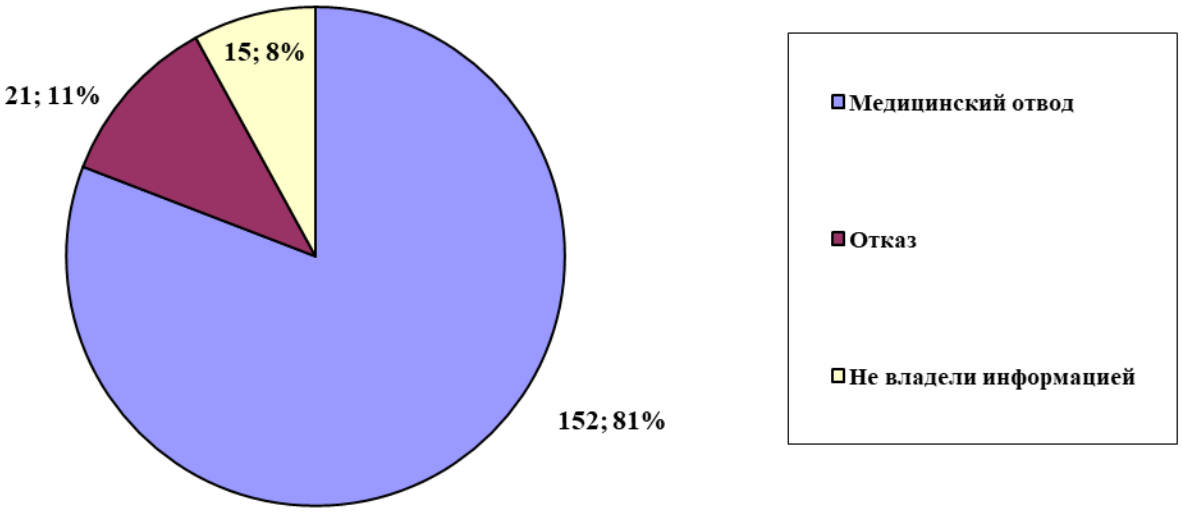


Рисунок 3.2.1. Результаты анкетирования родителей пациентов с ХСН, не привитых против пневмококковой инфекции (N=188)

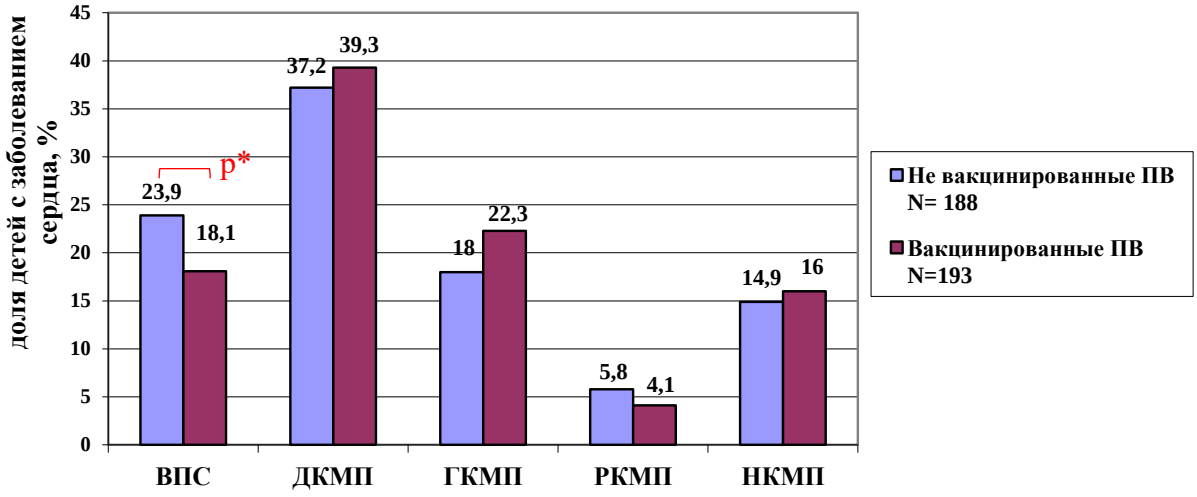
Родители 15 пациентов не владели информацией о существующей иммунопрофилактике пневмококковой инфекции, поэтому их дети не были вакцинированы (8%).

В 21 случае родители отказывались от введения прививки, опасаясь возможных осложнений после иммунизации (11%).

3.3. Характеристика группы детей, вакцинированных и не вакцинированных против пневмококковой инфекции, в зависимости от нозологии и тяжести хронической сердечной недостаточности

Учитывая распространенность медицинских отводов от прививок, выявленных по данным медицинской документации и результатов анкетирования родителей или законных представителей пациентов, на первом этапе исследования нами были изучены подгруппы, представленные следующими нозологиями - врожденный порок сердца; дилатационный, гипертрофический, рестриктивный и неклассифицируемый фенотипы кардиомиопатии как среди непривитых, так и в когорте пациентов с ХСН, вакцинированных против пневмококковой инфекции. По данным анализа не было выявлено достоверной разницы в количестве

вакцинированных или невакцинированных пациентов с ХСН в обозначенных подгруппах, p>0,05. Соответственно, не были определены приоритетные диагнозы, после установления которых, дети категорически не вакцинировались или, наоборот, допускались к вакцинации наравне со здоровыми сверстниками (Рис. 3.3.1).



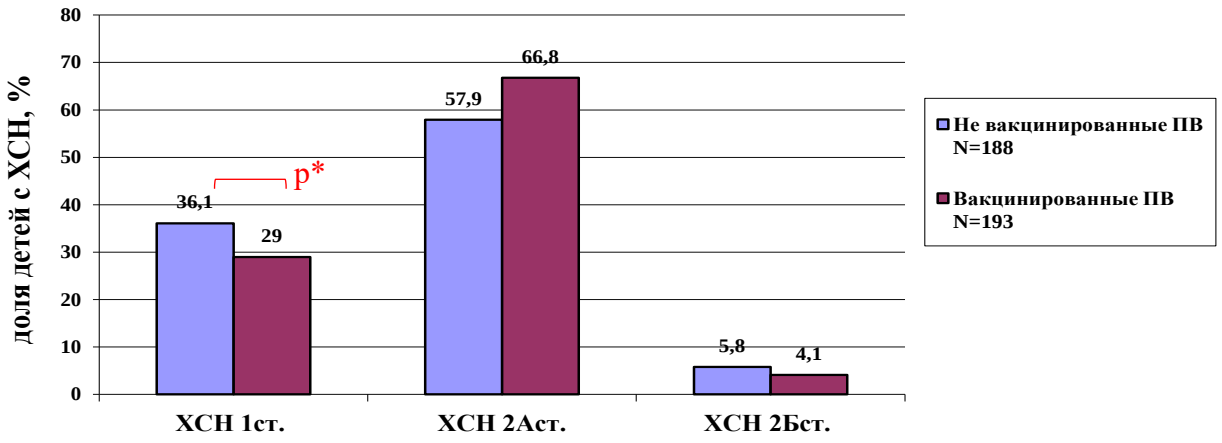
Примечание: достоверность различий $p_c > 0,05$

Рисунок 3.3.1. Распределение по нозологиям в группе детей с ХСН, вакцинированных (N=193) и не вакцинированных (N=188) против пневмококка

Вторым этапом был проведен сравнительный анализ между группой привитых и непривитых пациентов в зависимости от стадии хронической сердечной недостаточности (Рис. 3.3.2, Таблица 3.1.2). Дети из обеих групп чаще имели ХСН 2 А стадии, а функциональный класс II по Ross зарегистрирован у 66,8% пациентов в группе привитых против пневмококка и у 57% - в группе непривитых пациентов. Высокая доля пациентов с хронической сердечной недостаточностью 2 А стадии в исследуемой группе бала сопоставима с процентом детей с этой степенью тяжести сердечной недостаточности, находящихся на госпитализации в кардиологическом отделении.

Нами было отмечено, что пациенты с легкой степенью ХСН (1 стадии, функциональный класс I по Ross), не имеющие выраженных нарушений

гемодинамики в 36% случаев все же имели медицинский отвод от прививок и оставались не вакцинированными против пневмококковой инфекции на момент госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Дети с тяжелой ХСН (2 Б стадии, функциональный класс III по Ross), чаще не имели прививок против пневмококковой инфекции, но достоверной разницы в группах, вакцинированных и невакцинированных детей получено не было, p>0,05.



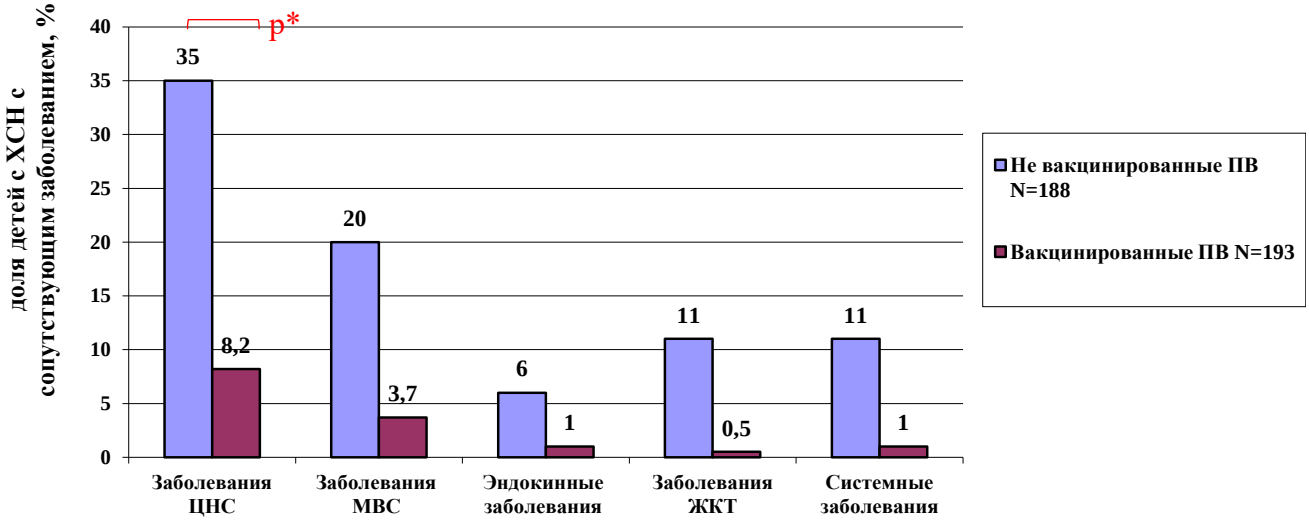
Примечание: достоверность различий $p_c > 0,05$

Рисунок 3.3.2. Распределение по степени тяжести ХСН в группе детей с ХСН, вакцинированных (N=193) и не вакцинированных (N=188) против пневмококка

3.4. Влияние сопутствующих заболеваний на охват противопневмококковой вакцинацией детей с ХСН

Согласно данным нашего исследования, выраженное влияние на приверженность к вакцинации в когорте детей с ХСН оказывало наличие сопутствующей патологии. Так, в группе детей, не привитых против пневмококковой инфекции, достоверно чаще встречались дети с сопутствующими заболеваниями центральной нервной системы – у 66 из 188 пациентов (35%), мочевыводящей системы – у 38 пациентов (20%), болезнями пищеварительного тракта (гепатит, фиброз печени, энтероколит) – у 20 пациентов (11%), системными заболеваниями (митохондриальная патология, иммунодефицитное состояние) – у

20 пациентов (11%), эндокринными заболеваниями - у 12 пациентов (6%), $p<0,05$ (Рис. 3.4.1).



Примечание: достоверность различий $p_c < 0,05$

Рисунок 3.4.1. Распределение в зависимости от сопутствующей патологии в группе детей с ХСН, вакцинированных (N=193) и не вакцинированных (N=188) против пневмококка

Медицинский отвод от всех прививок, установленный пациентам с ХСН с сопутствующими соматическими заболеваниями, ограничивал право этих детей на специфическую вакцинопрофилактику пневмококковой инфекции и подвергал их риску развития осложнений, которые могут возникать как в острой фазе инфекционного заболевания, так и в течение длительного времени после купирования воспаления. Подобная ситуация исключения из графика диспансерного наблюдения введения любых имеющихся вакцин, может складываться, когда не педиатр, а профильные специалисты определяют противопоказания к вакцинации. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости учитывать абсолютные и относительные противопоказания к вакцинации и практиковать индивидуальный подход в отношении иммунизации пациентов с хроническими заболеваниями.

3.5. Вакцинации детей с ХСН против пневмококковой инфекции по месту жительства

За время проведения исследования 257 детей с ХСН из группы невакцинированных пациентов (N=188), а также детей, имеющих отклонения от графика вакцинации (N=69), были консультированы по вопросам вакцинации, медицинский отвод этим пациентам был снят, составлен индивидуальный график «догоняющей» иммунизации. Согласно полученным рекомендациям, 86 из 257 консультированных пациентов (34%) были привиты за время пребывания в кардиологическом отделении. При этом большей части детей (N=57, 66%) противопневмококковая вакцина была введена в комбинации с прививками против других вакциноуправляемых инфекций национального календаря (вирусного гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка, гемофильной инфекции тип b или кори, краснухи, паротита).

Благодаря слаженной работе специалистов ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, детских кардиологов и педиатров городских поликлиник в регионах, по составленным рекомендациям против пневмококковой инфекции и против других вакциноуправляемых инфекций национального календаря удалось вакцинировать еще 67 детей (26%). Продолжили вакцинацию по месту жительства, но с отклонением от графика - 62 пациента (24%). Предложенная комбинация двух и более вакцин в один день вызывала опасения из-за избыточной нагрузки на иммунную систему, дети получали всегда не более 1 инъекции, что приводило к удлинению сроков иммунизации минимум в 2 раза (Рис. 3.5.1).

Несмотря на успехи санитарно-просветительской работы среди врачей и пациентов, оставалась сравнительно небольшая N=42 (16%), но значимая группа детей с ХСН, которые, несмотря на составленный график вакцинации и данные им рекомендации, вновь получали необоснованный медицинский отвод от профилактических прививок по месту жительства. При более подробном анализе этой группы пациентов не были определены приоритетные диагнозы и/или более тяжелая степень ХСН, которые могли бы оправдать повторный медицинский отвод – большинство из этих детей имели кардиомиопатию с ХСН 2 А стадии

функциональный класс II по Ross (N=29, 69%), что соответствует доле пациентов с ХСН 2 А стадии в общей группе невакцинированных детей. Стоит отметить, что повторный медицинский отвод по месту жительства получали даже пациенты, имевшие ХСН 1 стадии функциональный класс I по Ross (N=9, 22%).

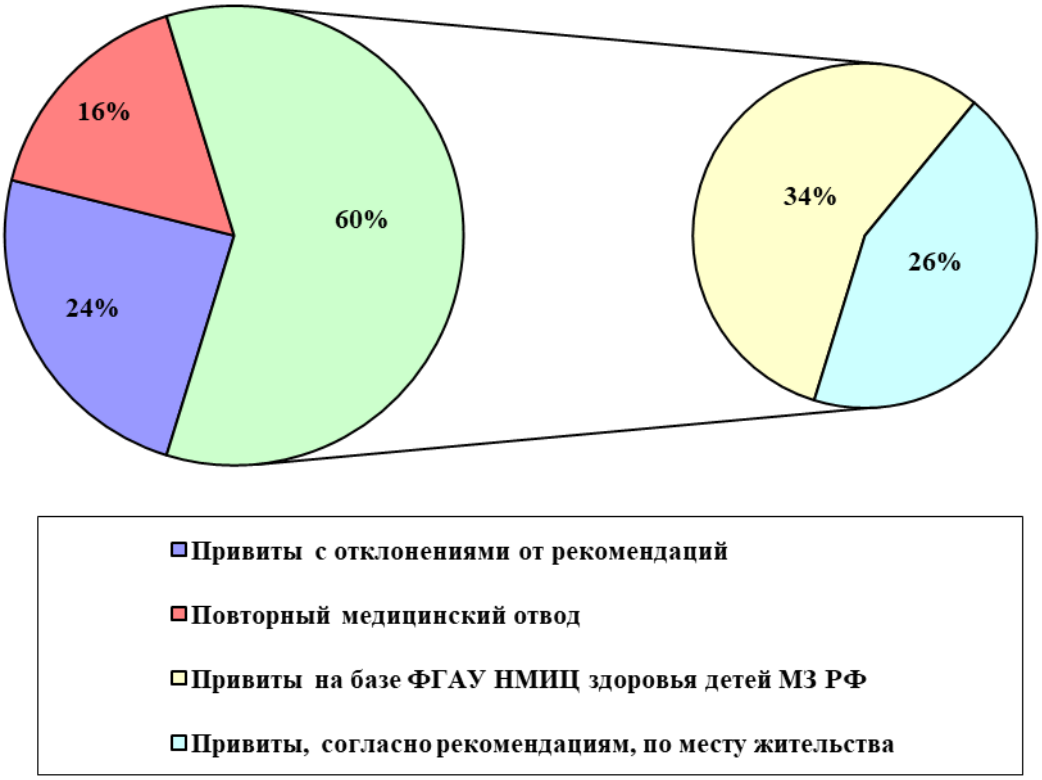


Рисунок 3.5.1. Приверженность рекомендациям по вакцинации у детей с ХСН, консультированных на базе ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России (N=257)

Дети с ХСН остаются в группе с низким охватом профилактическими прививками против пневмококка. Способствуя необоснованным медицинским отводам от вакцинации у таких детей, специалисты по месту жительства их риску тяжелого течения пневмококковой инфекции, что крайне опасно в отношении прогрессирования основного заболевания/ Как и дети с другими хроническими заболеваниями, пациенты с ХСН могут быть вакцинированы в рамках национального календаря профилактических прививок в стабильном состоянии по основному заболеванию в сроки, максимально приближенные к декретированным срокам, с ограниченным набором противопоказаний.

ГЛАВА 4. БЕЗОПАСНОСТЬ, КЛИНИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы находятся в группе риска по тяжелому течению пневмококковой инфекции. Однако, в настоящее время хроническая сердечная недостаточность, имеющаяся у этих детей, чаще является причиной медицинского отвода от прививок, чем показанием к обязательному проведению специфической вакцинации против пневмотропных инфекций.

Поскольку рутинная иммунизация детей с ХСН вызывает опасения из-за тяжести соматического заболевания, нашей задачей стал поиск объективных критериев подхода к вакцинации этой когорты пациентов.

Группа детей с ХСН, вакцинированных противопневмококковой вакциной (ПВ) за время проведения исследования (N=193), была изучена на предмет возможных поствакцинальных осложнений в первые 72 часа наблюдения и в отдаленные сроки после иммунизации, а также на предмет напряженности поствакцинального иммунитета. Для оценки возможного влияния пневмококковой вакцинации на течение сердечно-сосудистого заболевания и усугубления степени ХСН использовались клинические критерии, в соответствии с классификацией, предложенной Н.А. Белоконь [62] и лабораторно-инструментальные показатели, отражающие степень перегрузки миокарда.

4.1. Ранний поствакцинальный период противопневмококковой иммунизации детей с хронической сердечной недостаточностью

За время пребывания в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России 86 детей с ХСН были привиты конъюгированной 13-валентной пневмококковой вакциной (ПКВ13), согласно составленному графику «догоняющей» иммунизации. Из этой группы пациентов

большая часть получила первую дозу вакцины против пневмококка – 69 детей (V1 – 80%), 13 детей получили вторую дозу ПКВ13 (V2 – 15%) и ревакцинация была проведена 4 детям (RV – 5%), (Рис. 4.1.1). Высокий процент первичной иммунизации среди детей с ХСН, находящихся на госпитализации, еще раз подчеркивает низкий уровень профилактики вакциноуправляемых инфекций в этой когорте больных. Кратность введенной дозы вакцины была отмечена нами в том числе для оценки общих и местных реакций, выраженность которых может возрастать при ревакцинации.

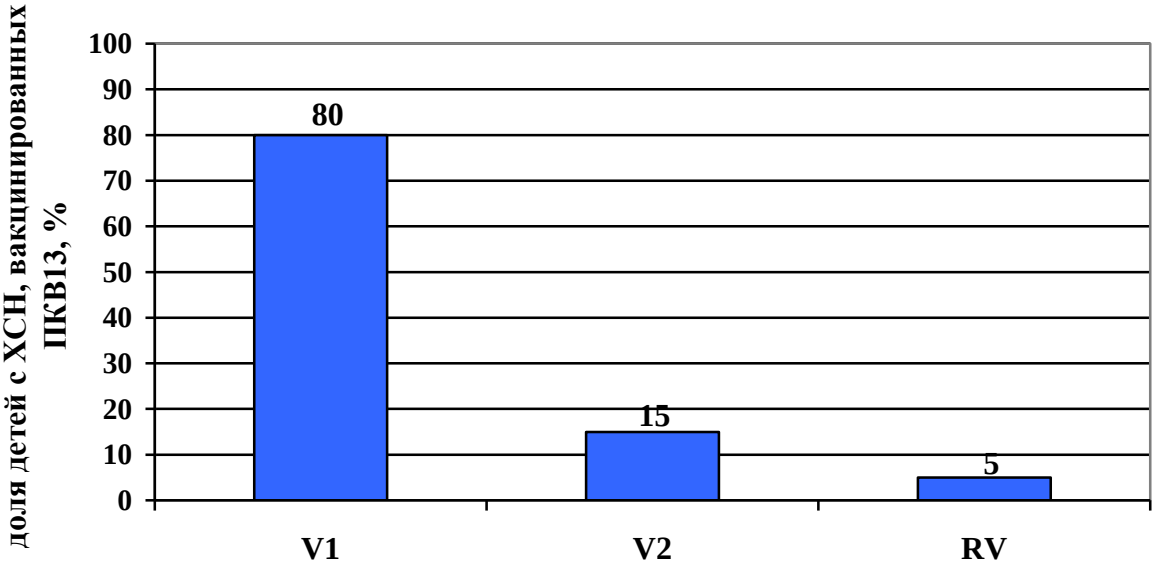


Рисунок 4.1.1. Кратность вакцинации ПКВ13 в группе детей с ХСН, привитых на госпитальном этапе (N=86)

Стоит отметить, что большую часть пациентов, вакцинированных на госпитальном этапе, представляли дети с ХСН 2 А стадии II функционального класса по Ross (56 из 86 пациентов, 65%). Дети с более тяжелой степенью сердечной недостаточности – 2 Б стадия III функциональный класс по Ross – вакцинировались против пневмококковой инфекции в меньшем проценте случаев (4 из 86 пациентов, 4,7%).

Вакцинация пациентов проводилась без прерывания комбинированной терапии, направленной на купирование симптомов хронической сердечной

недостаточности. Каждый третий ребенок получал диуретическую терапию, в 70% случаев пациенты принимали в разных комбинациях от трех до семи препаратов (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-блокаторы, антагонисты рецепторов ангиотензина II, сердечные гликозиды, антиагреганты, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, антиаритмические препараты, препараты для лечения легочной артериальной гипертензии). В случае смены групп препаратов или титрации доз пациенты допускались к вакцинации при стабильном состоянии сразу после окончания подбора терапии.

Дети, получавшие глюкокортокостероидную (ГКС) терапию, не включались в исследование в связи с ее возможным влиянием на иммунологические показатели, несмотря на то, что прием ГКС, согласно современным рекомендациям, не является противопоказанием для введения инактивированных вакцин [65,155].

После введения конъюгированной 13-валентной пневмококковой вакцины все пациенты оставались в отделении под наблюдением специалистов в течение 72 часов – проводилось измерение температуры тела, оценка показателей гемодинамики, местных и общие поствакцинальных проявлений.

В группе из 86 детей с ХСН, вакцинированных против пневмококка на госпитальном этапе, не было отмечено ни одной тяжелой побочной реакции (реакция гиперчувствительности, лимфаденопатия в области инъекции, отек Квинке, анафилактическая/анафилактоидная реакция). В большинстве случаев на введение вакцины ПКВ13 в первые 72 часа не регистрировалось реакции – у 49 из 86 привитых детей (57%), в 20 из 86 случаях отмечалось покраснение кожи, уплотнение или отек до 2-3 см в месте инъекции (23%), и в 17 случаях зафиксировано повышение температуры тела (20%). Стоит отметить, что лихорадку от 38 до 39*С на протяжении 24-48 часов после прививки демонстрировали в основном пациенты, получившие ревакцинирующую дозу ПКВ13 (N=3). На введение второй дозы противопневмококковой вакцины 3 ребенка продемонстрировали подъем температуры до 37,6*С в первые 24 часа после иммунизации, и еще у 11 детей отмечалось аналогичное повышение

температуры – до 37,6*С после введения первой дозы ПКВ13 в комбинации с ацеллюлярной вакциной против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов (ибупрофен или парацетамол) с жаропонижающей целью был рекомендован пациентам с ХСН при повышении температуры 37,5*С и более, учитывая риск развития тахикардии (Рис. 4.1.2).

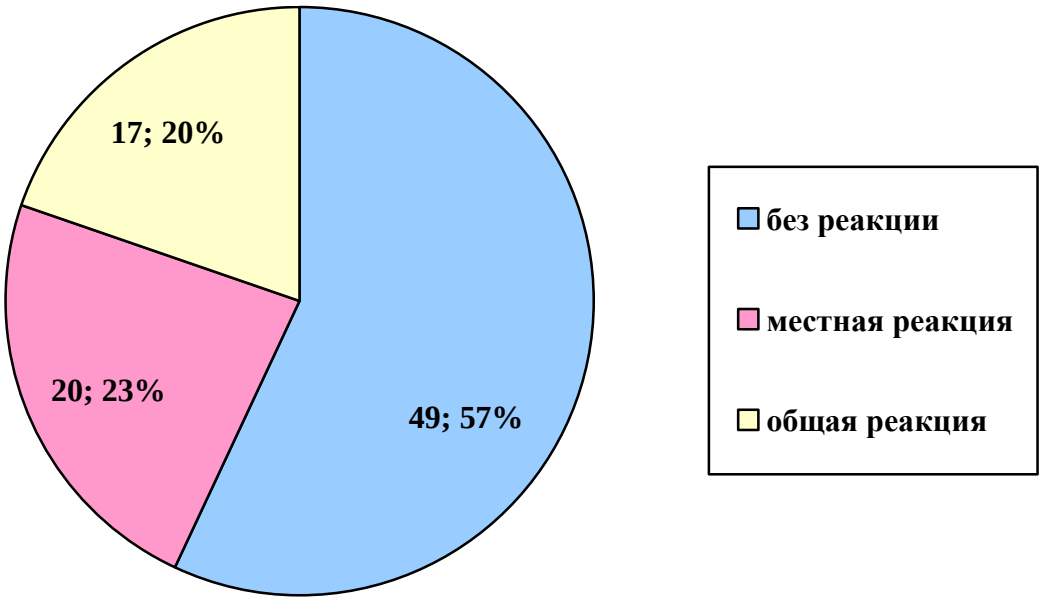


Рисунок 4.1.2. Поствакцинальные проявления в группе детей с ХСН, иммунизированных на госпитальном этапе

Согласно инструкции к препарату 13-валентной пневмококковой вакцины, в раннем поствакцинальном периоде очень часто (≥1/10) и часто (≥1/100, но <1/10) у пациентов отмечается гипертермия, покраснение кожи, болезненность, уплотнение и отек 2,5-7,0 см в месте введения вакцины [108].

Результаты нашего исследования не выявили особенностей раннего поствакцинального периода у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а частота и выраженность поствакцинальных реакций у этих пациентов не отличалась от описанных в инструкции для условно здоровых детей.

4.2. Отдаленный поствакцинальный период противопневмококковой иммунизации детей с хронической сердечной недостаточностью

В рамках нашего исследования для исключения возможного отрицательного влияния противопневмококковой иммунизации на состояние здоровья детей с хронической сердечной недостаточностью, пациенты, вакцинированные против пневмококка на момент включения в исследование (N=193), наблюдались в динамике. В зависимости от рекомендаций лечащего врача-кардиолога каждый ребенок из этой группы госпитализировался повторно планово с интервалом от 4 до 12 месяцев. Таким образом, оценка степени тяжести ХСН, биохимического маркера перегрузки миокарда NTproBNP и фракции сердечного выброса проводилась у исследуемой группы пациентов первично во время госпитализации, предшествующей старту противопневмококковой иммунизации, и затем при повторных госпитализациях ребенка.

В зависимости от интервалов между плановыми госпитализациями, а также сроков, прошедших с момента окончания курса прививок против пневмококка, были обозначены следующие контрольные точки поствакцинального периода у детей с ХСН:

- 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

Согласно данным нашего исследования, у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы как в первые месяцы после курса противопневмококковой иммунизации, так и в отдаленные сроки не было отмечено нарастания стадии и/или ухудшения функционального класса хронической сердечной недостаточности (Рис.4.2.1, Рис. 4.2.2).

Учитывая имеющиеся литературные данные об эффективности вакцинации против пневмококка не только в отношении предотвращения развития пневмонии, но и в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости, нами был проведен более подробный анализ клинических проявлений сердечной

недостаточности у пациентов, вакцинированных против пневмококковой инфекции. В исследуемой группе пациентов, согласно нашим результатам, на более раннем этапе отмечалось уменьшение функциональных изменений (симптоматики сердечной недостаточности, переносимости физических нагрузок). Среди детей с кардиологической патологией в течение первых 6 месяцев после вакцинации на 20% уменьшилось количество случаев с высоким функциональным классом ХСН. Через 12-18 месяцев наблюдения в этой группе не регистрировалось случаев с III или IV функциональным классом ХСН и на 11% по сравнению с исходными данными возросло количество случаев с функциональным классом I по Ross. По нашему мнению, это может быть связано как с эффектом от основного лечения, так и с уменьшением эпизодов острых респираторных инфекций, ухудшающих течение сердечно-сосудистого заболевания (Рис. 4.2.1).

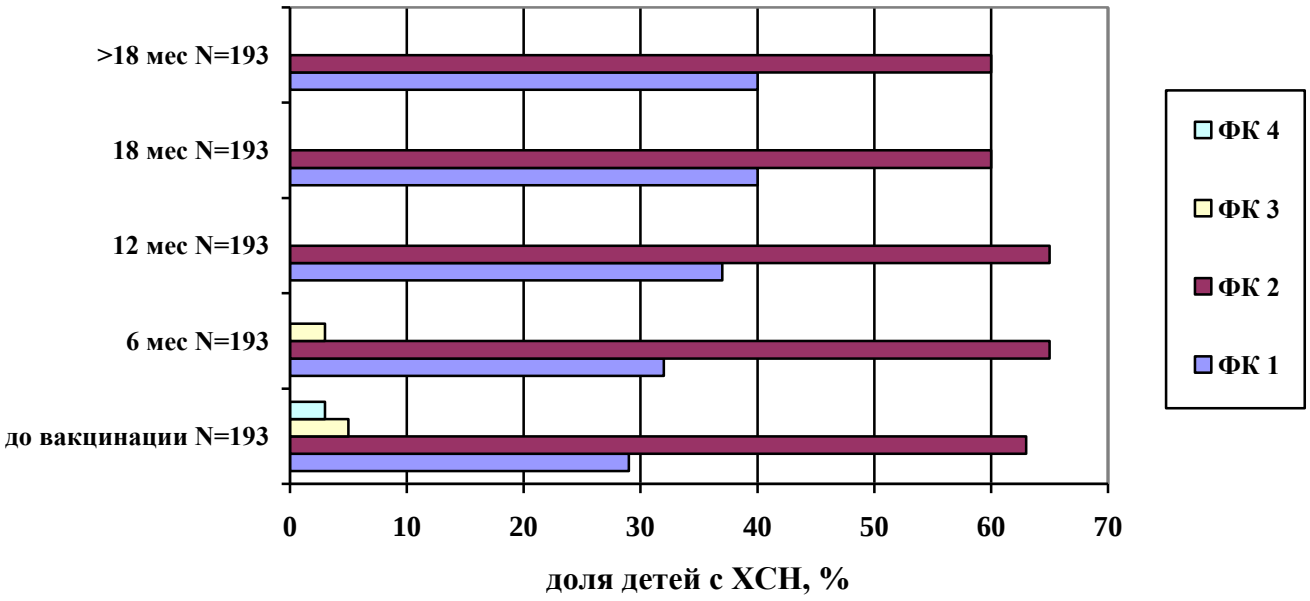


Рисунок 4.2.1. Динамика показателей функционального класса ХСН (по Ross) у детей с кардиологической патологией после вакцинации против пневмококка

Стадия сердечной недостаточности у иммунизированных детей понижалась в более отдаленные сроки и в меньшем проценте случаев. По нашим данным, через 12 месяцев после противопневмококковой прививки в 2% у пациентов уменьшилась выраженность клинических проявлений ХСН, и только через 18 месяцев динамического наблюдения в этой группе перестали регистрироваться тяжелые нарушения гемодинамики (2 Б стадии). Такой темп изменений, вероятно, связан с тем, что классификация стадии ХСН основана на более глубоких, структурных изменениях сердца и их отражении на клинических проявлениях, что требует большего количества времени на восстановление (Рис. 4.2.2.).

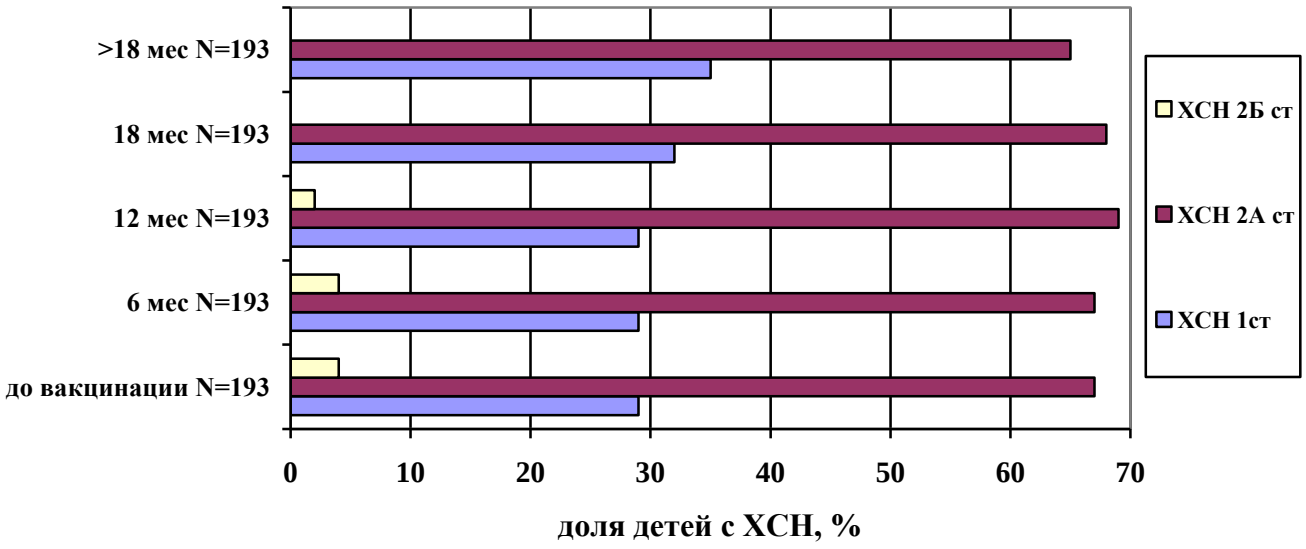


Рисунок 4.2.2. Динамика степени тяжести ХСН у детей с кардиологической патологией после вакцинации против пневмококка

Уменьшение функционального класса и стадии ХСН у детей в период после проведения пневмококковой вакцинации подтверждает клиническую эффективность и безопасность иммунизации этой группы пациентов, причем как с ХСН 1 стадии, ФК I по Ross, так и более тяжелых - с ХСН 2 стадии, ФК II-III по Ross, но требует индивидуального подхода для оценки стабильности состояния ребенка, с учетом особенностей дебюта, динамики течения заболевания и приверженности медикаментозной терапии.

Для более объективного суждения о переносимости вакцинации, кроме оценки степени тяжести хронической сердечной недостаточности, в отдаленные сроки у вакцинированных детей был проанализирован уровень натрийуретического пептида. У пациентов с дилатационным фенотипом кардиомиопатии дополнительно проводилась оценка фракции сердечного выброса, отражающей сократительную способность миокарда.

- Уровень натрийуретического пептида (NTproBNP, пг/мл) - фрагмент вазоактивного гормона, синтезирующегося в клетках миокарда, маркер сердечной недостаточности, определялся методом биохимического анализа крови
- Фракция сердечного выброса (ФВ по Тейхольцу, %) – параметр, характеризующий систолическую функцию миокарда, оценивался методом ультразвукового исследования

Пациенты с ХСН (N=193), вакцинированные против пневмококковой инфекции, ввиду разных патогномоничных симптомов для каждой нозологической формы сердечно-сосудистого заболевания, были разделены на группы:

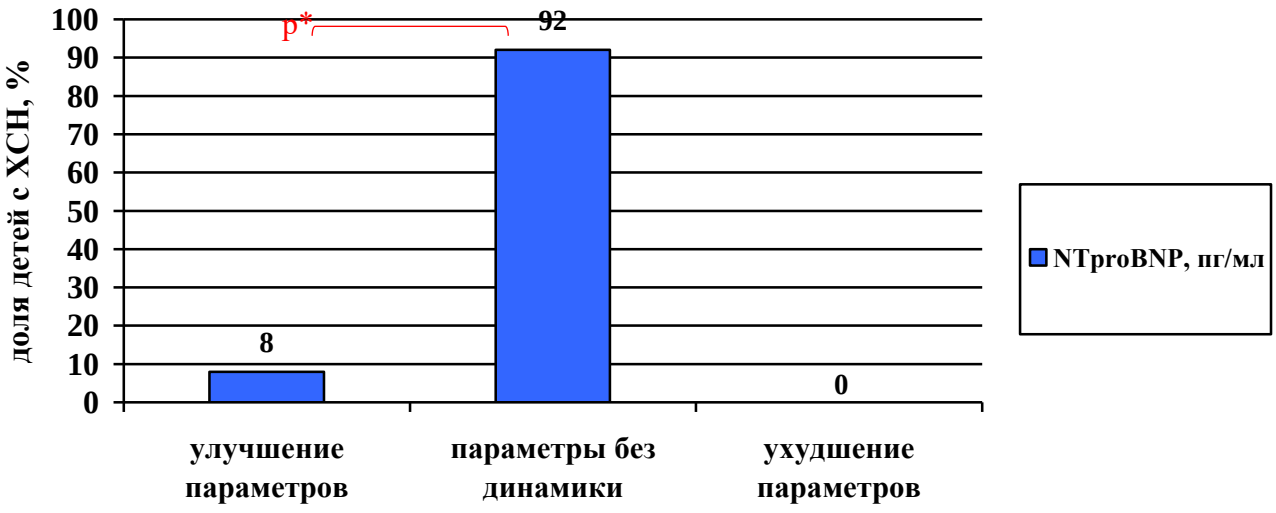
- врожденные пороки сердца (ВПС) (N=35)
- кардиомиопатия дилатационный фенотип (ДКМП) (N=76)
- кардиомиопатия гипертрофический фенотип (ГКМП) (N=43)
- кардиомиопатия рестриктивный фенотип (РКМП) (N=8)
- неклассифицируемая/неуточненная кардиомиопатия (НКМП) (N=31)

Стоит отметить, что пациенты с неклассифицируемой/неуточненной кардиомиопатией (N=31) не включались в данный анализ по причине выраженной гетерогенности лабораторно-инструментальных показателей.

Исследование маркера NTproBNP в остальных перечисленных нозологических подгруппах (N=162) проводилось за первые 12 месяцев после проведения противопневмококковой вакцинации. Все пациенты с ХСН

продолжали получать патогенетическое лечение, и улучшение показателей NTproBNP у этой категории больных в основном свидетельствовало в пользу правильно подобранной комбинированной терапии, поэтому большую настороженность вызывала доля пациентов, параметры которых ухудшились в период после проведения пневмококковой вакцинации.

По нашим данным у пациентов с **ВПС** (N=35) за 12 месяцев наблюдения после вакцинации в 8,5% случаев (N=3) маркер сердечной недостаточности снизился до нормы, в остальных случаях (N=32) динамики отмечено не было (Рис. 4.2.3.).

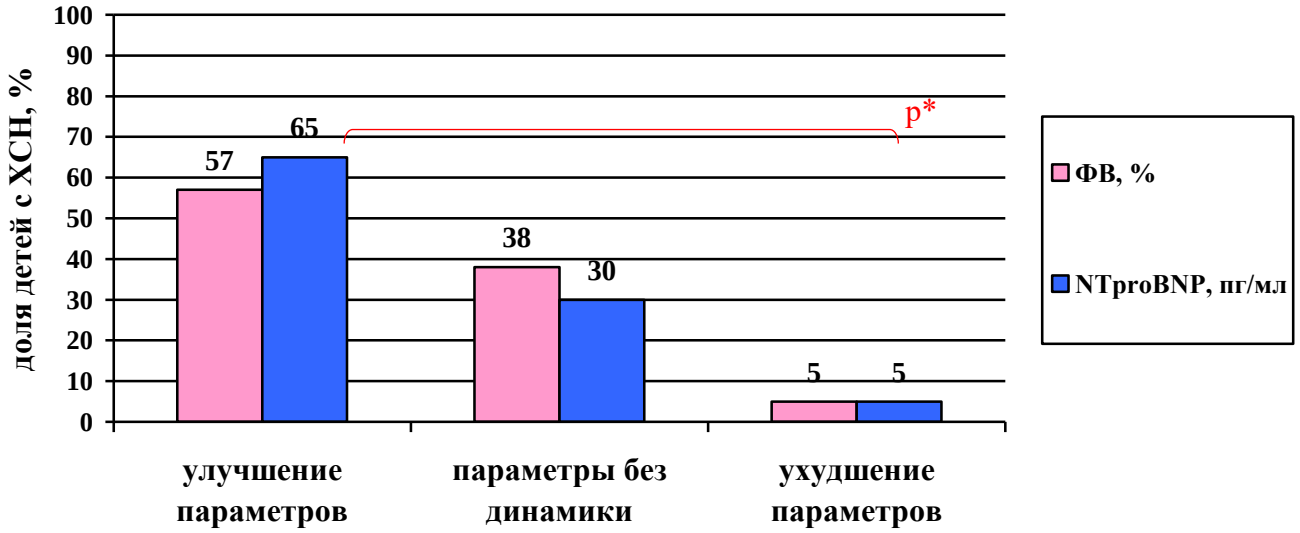


Примечание: достоверность различий $p_c < 0,05$

Рисунок 4.2.3. Динамика NTproBNP у детей с ВПС в течение 12 месяцев после вакцинации против пневмококка (N=35)

Дилатационный тип кардиомиопатии (**ДКМП,** N=76) характеризуется ремоделированием камер сердца со снижением сократительной функции миокарда. Как указывалось ранее, в этой нозологической подгруппе дополнительно оценивалась ФВ по Тейхольцу. В рамках нашего исследования большинство пациентов с диагностированной ДКМП, вакцинированных против пневмококковой инфекции, в течение года не демонстрировали нарастания уровня NTproBNP или

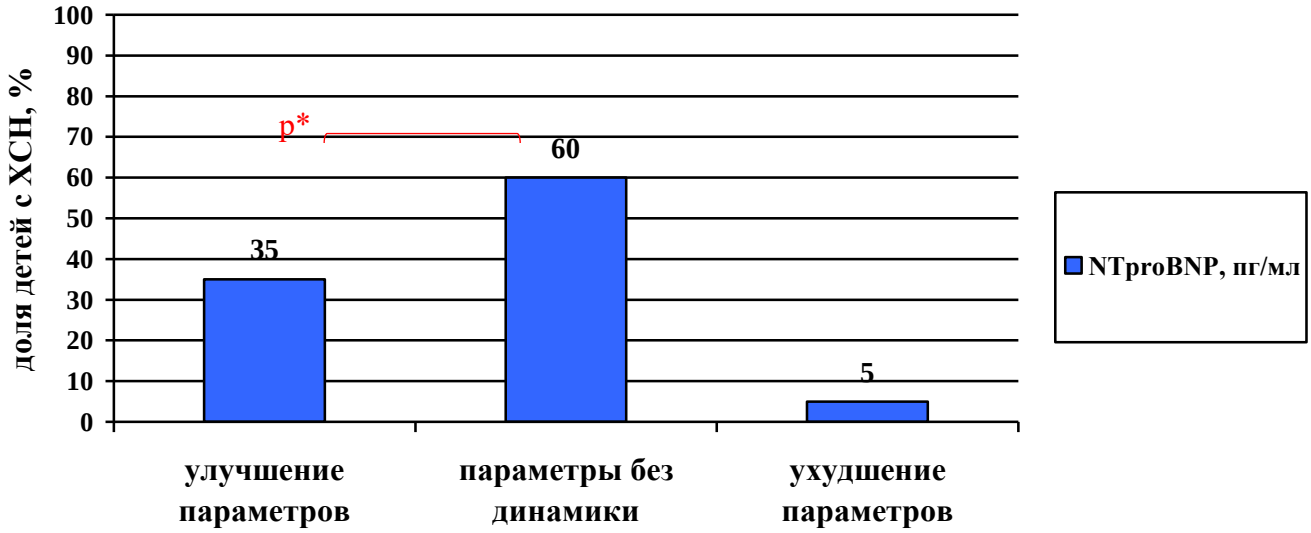
снижения систолической функции миокарда – 95% (N=72). В 5% случаев (N=4) у пациентов было отмечено снижение ФВ на 10-12% и нарастание NTproBNP в 1,5 раза (Рис. 4.2.4). При более подробном анализе истории болезни этих 4 пациентов было выявлено, что накануне очередной госпитализации 1 из них перенес острую кишечную инфекцию с эксикозом, 2 детей были привиты живой комбинированной вакциной против кори, краснухи и паротита, у четвертого ребенка появились клинически значимые нарушения ритма сердца. Исходя из анамнеза, все пациенты изначально отличались торпидностью течения основного заболевания, были допущены к вакцинации в возрасте старше 2 лет, в связи с чем получили только одну дозу противопневмококковой вакцины, после которой в первые 6 месяцев наблюдения не демонстрировали ухудшения клинических показателей. Если вопрос о потенциальном влиянии живых вакцин на состояние здоровья детей с ХСН остается открытым для изучения, то два других клинических примера из этой нозологической подгруппы еще раз подчеркивают важность индивидуального подхода и тщательного анализа истории заболевания пациентов с хронической патологией.



Примечание: достоверность различий $p_c < 0,05$

Рисунок 4.2.4. Динамика лабораторно-инструментальных показателей у детей с ДКМП в течение 12 месяцев после вакцинации против пневмококка (N=76)

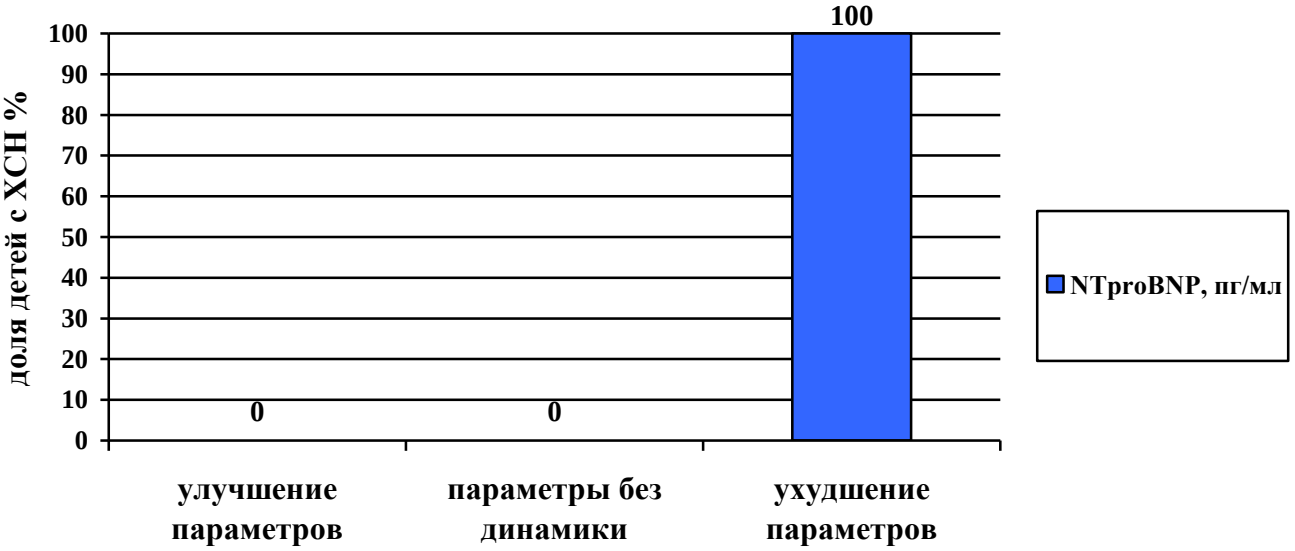
Гипертрофический тип кардиомиопатии (**ГКМП**, N=43) характеризуется ремоделированием полостей сердца, утолщением миокарда и нефизиологическим повышением его сократительной способности. В этой подгруппе пациентов в большинстве случаев (95%) не было зарегистрировано нарастания уровня NTproBNP. Согласно нашим данным, у 60% детей (N=26) этой нозологической подгруппы маркер сердечной недостаточности в течение 12 месяцев после иммунизации против пневмококка оставался повышенным, но не менялся в динамике. В 35% случаев (N=15) за год наблюдения уровень NTproBNP у пациентов имел тенденцию к снижению. Только у 5% детей с ГКМП (N=2) в течение 12 месяцев наблюдения после противопневмококковой вакцинации зарегистрировано повышение уровня NTproBNP в 1,7 раза (Рис. 4.2.5). У небольшого процента детей (N=2, 5%) с отрицательной динамикой по выбранному параметру, имелся генетически детерминированный тип кардиомиопатии, ассоциированный с патогенной мутацией в гене миозин-связывающего белка, что с большей вероятностью объясняет подобное нарастание маркера ХСН течением основного заболевания.



Примечание: достоверность различий $p_c < 0,05$

Рисунок 4.2.5. Динамика NTproBNP у детей с ГКМП в течение 12 месяцев после вакцинации против пневмококка (N=43)

Одной из самых тяжелых групп пациентов являются дети с рестриктивным фенотипом кардиомиопатии (**РКМП,** N=8), при которой развивается выраженная диастолическая дисфункция миокарда без значимого ремоделирования камер сердца (за исключением увеличения предсердий) при сохранной систолической функции миокарда. Пациенты этой нозологической подгруппы в 100% случаев после противопневмококковой вакцинации продемонстрировали нарастание уровня NTproBNP, при этом анализ историй болезни этих пациентов показывал прогрессивное нарастание маркера ХСН еще с момента дебюта заболевания и до рассмотрения вопроса об иммунизации против пневмококка (Рис.4.2.6). Тем не менее, анализ острой респираторной заболеваемости у этих детей после вакцинации на 78% демонстрировал снижение частоты эпизодов ОРИ, требующих назначения антибактериальной терапии. Динамика маркера ХСН в этом случае отражает течение основного заболевания и не может достоверно свидетельствовать в пользу отрицательного влияния противопневмококковой иммунизации на состояние здоровья пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.



Примечание: достоверность различий $p_c < 0,05$

Рисунок 4.2.6. Динамика NTproBNP у детей с РКМП в течение 12 месяцев после вакцинации против пневмококка (N=8)

Столь разнонаправленное колебание выбранного маркера сердечной недостаточности (NTproBNP, пг/мл) в представленных нозологических подгруппах свидетельствует лишь в пользу вариативности патогенеза для каждого заболевания сердечно-сосудистой системы и не позволяет использовать этот параметр для отбора пациентов на вакцинацию или оформления медицинского отвода.

4.3. Уровень острой инфекционной заболеваемости у детей с ХСН до и после проведения вакцинации против пневмококковой инфекции

Согласно литературным данным, пневмококк выявляется в 30% случаев острых респираторных инфекций (ОРИ), в 60% случаев средних отитов, в 25% - бронхитов, до 80% - при пневмониях, в 20% - при менингитах [163].

Для оценки уровня инфекционной заболеваемости нами был проведен анализ медицинской документации (историй болезни, выписок из амбулаторных карт с места жительства) и результатов анкетирования родителей или законных представителей пациентов (см. Приложение №1). Первым этапом в группе детей с ХСН, не вакцинированных ни одной дозой противопневмококковой вакцины (N=188), были подсчитаны случаи инфекционных заболеваний за период 12 месяцев до включения в исследование. Согласно полученным данным, дети с ХСН были подвержены частым и тяжелым эпизодам респираторных заболеваний - среди 188 непривитых детей с сердечно-сосудистой патологией было зарегистрировано 270 случаев острой респираторной инфекции (ОРИ), требовавшей назначения антибактериальной терапии. За тот же период в группе было отмечено 80 эпизодов острого бронхита, 34 эпизода среднего отита и 47 случаев внебольничной пневмонии. Регистрировались и более тяжелые заболевания - менингит (N=2) и сепсис (N=4). (Рис. 4.3.1)

Микробиологическое исследование рутинно пациентам не проводилось, но все же в 12 случаях (3%) из представленных острых инфекционных заболеваний в исследуемой когорте детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы был подтвержден рост *St. pneumoniae*.

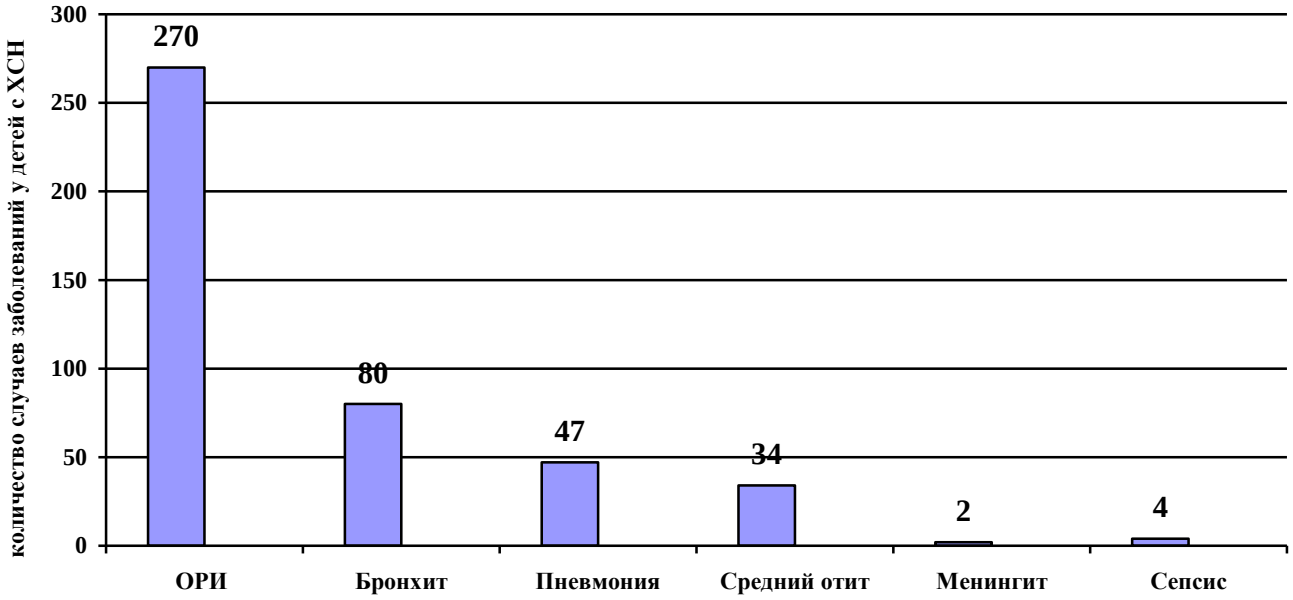
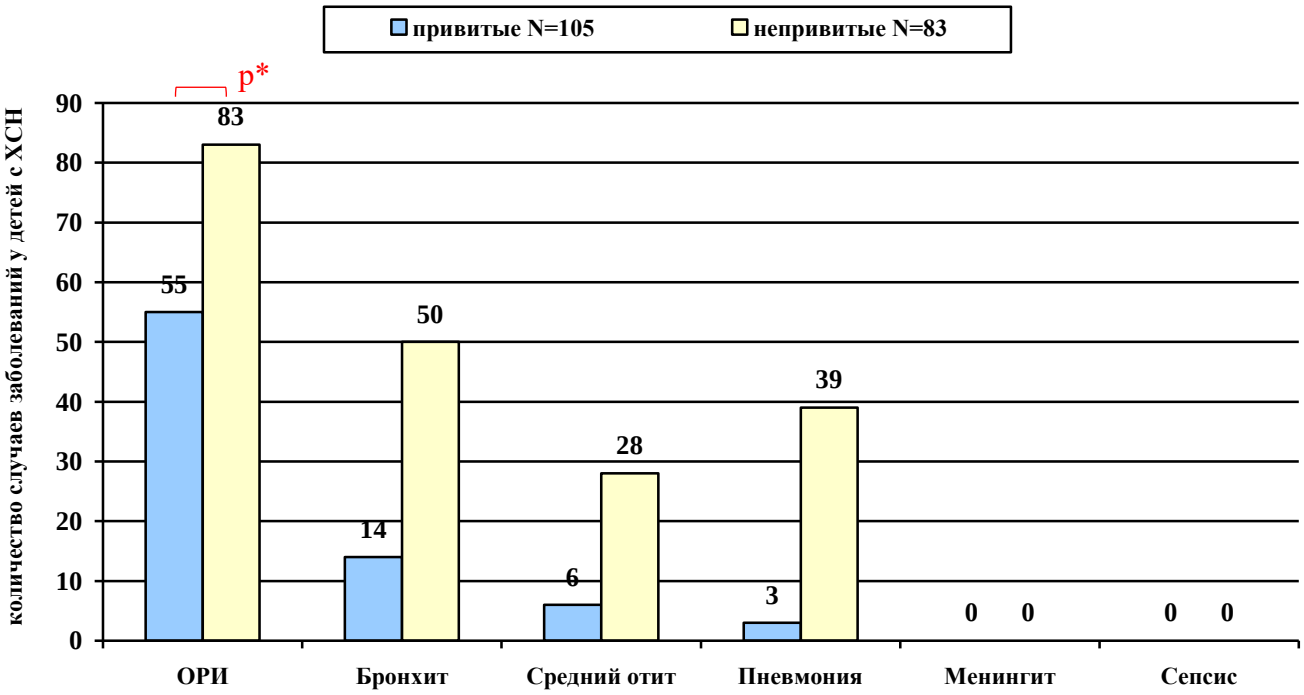


Рисунок 4.3.1. Заболеваемость у пациентов с ХСН (N=188), не привитых против пневмококковой инфекции, за 12 месяцев до включения в исследование

За время пребывания в стационаре, все пациенты с ХСН из группы невакцинированных (N=188) были консультированы по вопросам профилактических прививок и получили рекомендации по «догоняющему» графику иммунизации. Из них 69 детей были привиты против пневмококка на госпитальном этапе, 36 детей были вакцинированы в поликлинике по месту жительства. Вопреки рекомендациям, 83 пациента с ХСН из этой группы остались не иммунизированными против пневмококковой инфекции по причине повторного медицинского отвода или отклонения от рекомендованного графика вакцинации.

Вторым этапом в ранее указанной группе из 188 пациентов через 12 месяцев после включения в исследование нами повторно был проведен анализ острой инфекционной заболеваемости. Для сравнения были доступны данные пациентов, привитых против пневмококка согласно рекомендациям (N=105) и непривитых (N=83). По нашей оценке, в группе вакцинированных детей с ХСН заметно сократилось количество эпизодов острых респираторных инфекций, требовавших

антибактериального лечения - на 86%, в 2,5 раза реже регистрировались отиты и в 8 раз реже - пневмонии. Пациенты с ХСН, которые не были вакцинированы против пневмококковой инфекции, за год наблюдения демонстрировали отрицательную динамику по частоте ОРИ, эпизодов бронхита, среднего отита и пневмонии. При этом случаев менингита или сепсиса зарегистрировано не было ни в одной из подгрупп. (Рис. 4.3.2)



Примечание: достоверность различий $p_c < 0,05$

Рисунок 4.3.2. Заболеваемость у пациентов с ХСН, вакцинированных (N=105) и не вакцинированных против пневмококка (N=83), через 12 месяцев после включения в исследование

В группе пациентов с ХСН, имевших на момент включения в исследование хотя бы одну дозу противопневмококковой прививки (N=193), нам удалось проанализировать динамику острой заболеваемости за более длительный период времени - 24 месяца. Данные анамнеза, позволяют говорить о высокой частоте респираторных инфекций, требующих назначения антибактериальных препаратов, случаев бронхита, среднего отита и внебольничной пневмонии до проведения противопневмококковой вакцинации у этих детей. По нашим данным, количество

случаев острых заболеваний в группе вакцинированных детей с ХСН прогрессивно уменьшалось в первые 18 месяцев от момента вакцинации. Однако, по прошествии 24 месяцев после курса иммунизации против пневмококка, была выявлена тенденция к нарастанию количества случаев острых респираторных инфекций и эпизодов острого среднего отита (Рис. 4.3.3).

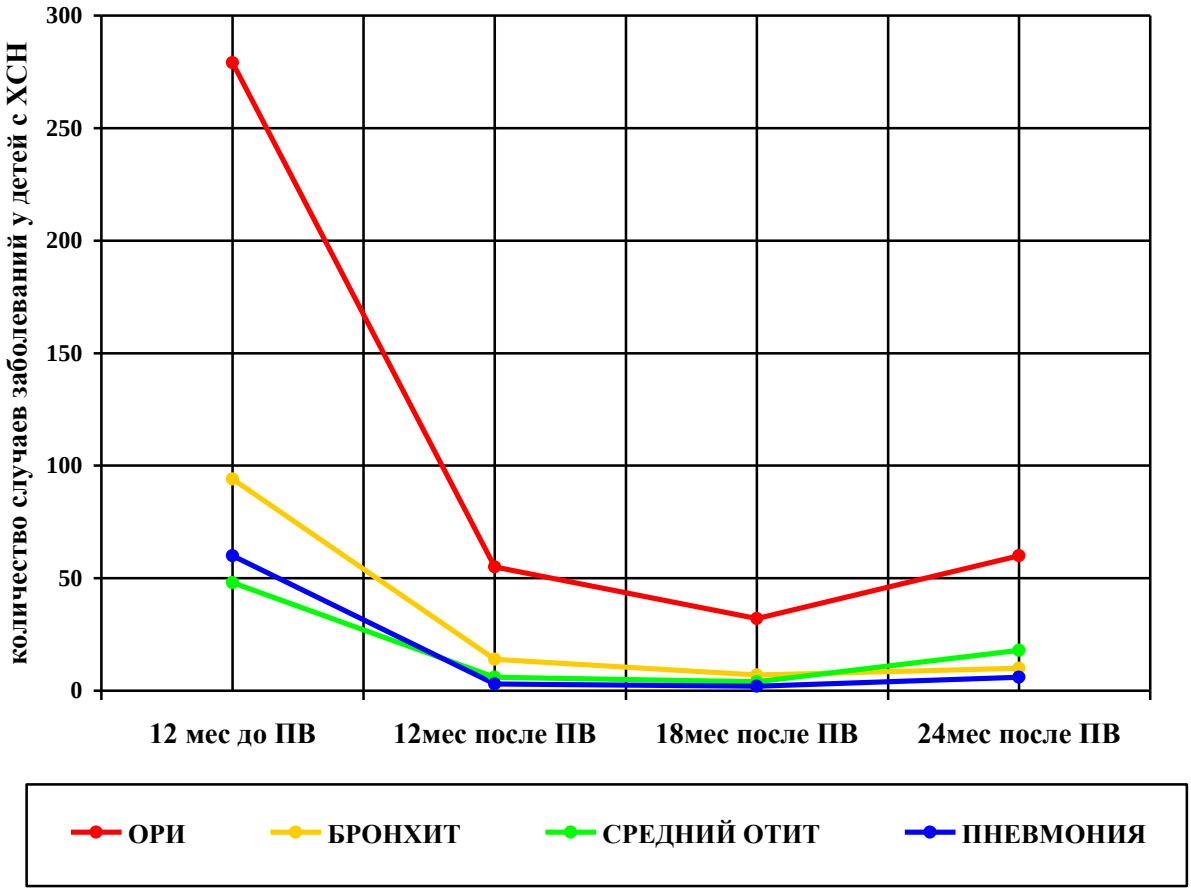


Рисунок 4.3.3. Заболеваемость у пациентов с ХСН, вакцинированных против пневмококковой инфекции (N=193)

Учитывая неоднородность выборки, сложно говорить о достоверном повышении острой инфекционной заболеваемости у детей с ХСН в отдаленные сроки после иммунизации против пневмококка. Тем не менее, подобный рост числа респираторных инфекций и случаев острого среднего отита у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы позволяет рекомендовать им

введение бустерной дозы вакцины против пневмококковой инфекции, особенно в случае нарушения графика иммунизации.

Дети с заболеваниями сердечно-сосудистой системы после стабилизации параметров гемодинамики, при условии соблюдения рекомендаций по режиму и приему медикаментозной терапии, как правило, допускаются к посещению детского дошкольного учреждения. В этом случае период привыкания к новым условиям окружающей в этой группе больных может сопровождаться ростом контактов с респираторными патогенами. Своевременная профилактика пневмотропных инфекций в этой группе пациентов не только улучшит прогноз течения основного заболевания, но и позволит облегчить социальную адаптацию детей с ХСН в условиях детских дошкольных учреждений.

4.4. Уровень специфических иммуноглобулинов к серотипам пневмококка у детей с ХСН, вакцинированных и не вакцинированных противопневмококковой вакциной

При изучении иммунологической эффективности противопневмококковой вакцинации в когорте пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями методом иммуноферментного анализа был исследован титр специфических антител подкласса IgG2 к капсулярному полисахариду пневмококка (PCP). Тест система VaccZyme™ Anti-PCP IgG in vitro позволяла измерить суммарный уровень Anti-PCP IgG2 к серотипам *St. pneumoniae* (1-5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A,12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F). Интенсивность реакции иммуноферментного анализа была пропорциональна концентрации антител в образце сыворотки. Клинические исследования, проведенные с использованием анализа VaccZyme™ Anti-PCP IgG, рекомендуют данный тест в качестве скрининга в диагностике лиц с «плохим» ответом на противопневмококковую вакцину, при этом минимальной защитной концентрацией специфических антител считается уровень 40 мг/л (1 мг/л = 1 Ед/мл). Соответственно, пациенты, у которых после противопневмококковой иммунизации регистрируют результат ниже установленного значения, относятся к лицам с недостаточным иммунным ответом на вакцину [3,35].

Для оценки специфических антител Anti-PCP IgG2 от пациентов, включенных в исследование (N=381), с согласия родителя или законного представителя, было получено 336 образцов сыворотки крови для работы с наборами тест системы VaccZyme™ Anti-PCP IgG, из которых 87 – от детей непривитых, и 249 – от детей, привитых против пневмококковой инфекции. По остальным детям (N=45) были получены только результаты анкетирования. (Рис. 4.4.1). Взятие крови у пациентов проводилось в рамках рутинного лабораторного обследования во время очередной плановой госпитализации. В ходе дальнейшей работы 249 образцов сыворотки крови были сгруппированы в зависимости от сроков, прошедших с момента иммунизации до момента получения биологического материала, а также согласно количеству доз противопневмококковой вакцины (ПВ), введенных пациентам с ХСН – 123 образца от пациентов после введения одной дозы вакцины, 77 образцов – от пациентов после введения двух доз и 49 образцов – от пациентов после введения трех доз вакцины против пневмококка.

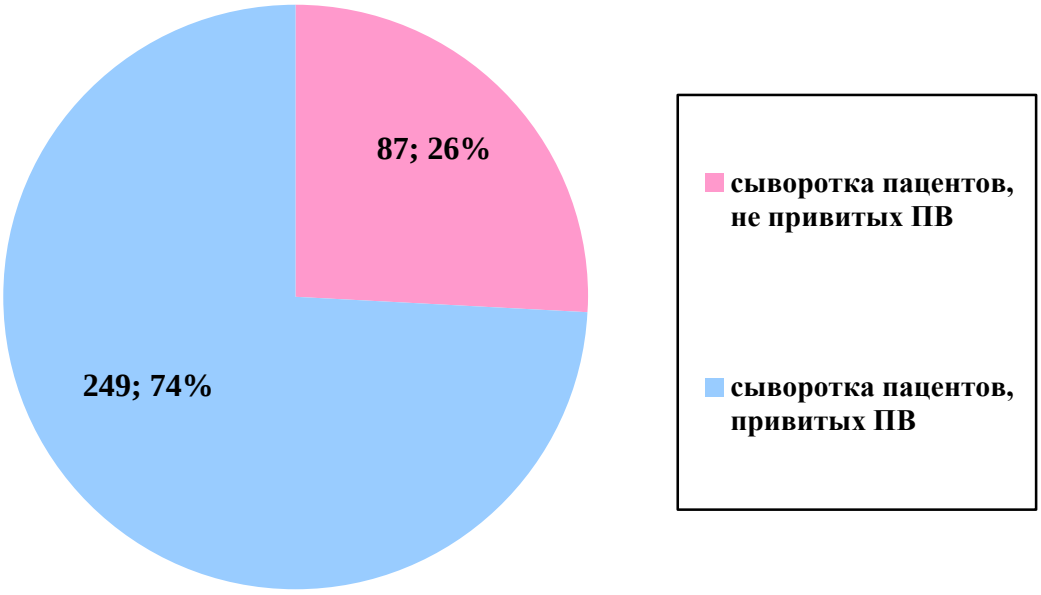
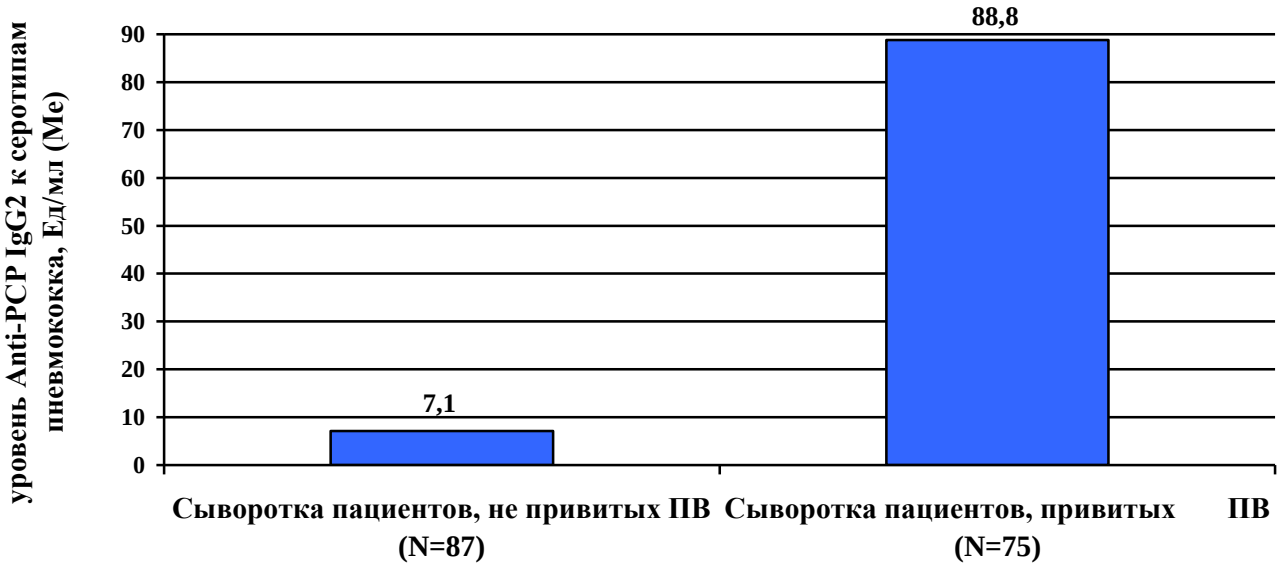


Рисунок 4.4.1. Образцы сыворотки пациентов с ХСН для иммуноферментного анализа (N=336)

В группе сывороток, полученных от пациентов, не привитых против пневмококковой инфекции (N=87), уровень Anti-PCP IgG2 составил (Me, 25;75) –

7,14 (3,9;13,8) Ед/мл. При этом у 15 детей из этой группы (17%) значение Anti-PCP IgG2 находилось в диапазоне от 0,48 до 3,26 Ед/мл, что было ниже минимального порогового уровня, предусмотренного тест системой – 3,3 Ед/мл.

Из набора сывороток от пациентов с ХСН, вакцинированных против пневмококковой инфекции (N=249), для сравнительного анализа Anti-PCP IgG2 было выделено 75 образцов, полученных в первые 6 месяцев после иммунизации против пневмококка. Значение Anti-PCP IgG2 в этих сыворотках составило (Me, 25;75) 88,8 (47,4;130) Ед/мл и было в 10 раз выше, чем уровень специфических антител у непривитых пациентов, что свидетельствует об эффективном иммунном ответе на введение противопневмококковой вакцины у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, p<0,05. (Рис. 4.4.2).



Примечание: достоверность различий $p_{м\text{-}н} < 0,05$

Рисунок 4.4.2. Уровень Anti-PCP IgG2 в сыворотке детей с ХСН, не вакцинированных против пневмококка, и детей с ХСН через 6 месяцев после специфической иммунизации (Ед/мл)

На следующем этапе исследования в сыворотках, полученных от вакцинированных детей с ХСН (N=249), был изучен уровень Anti-PCP IgG2 в зависимости от количества доз противопневмококковой вакцины (ПВ), полученных пациентами, в ранее обозначенных контрольных точках:

- 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

Имеющиеся 249 образцов сывороток согласно выбранным критериям были сгруппированы следующим образом (Табл. 4.4.1)

Период после ППВ	**Количество пациентов с ХСН**				
	Сумма (N)		**Распределение по количеству доз ПВ (N)**		
			1 доза	**2 дозы**	**3 дозы**
в первые 6 мес.	**131**	**75**	36	24	15
в интервале 6 мес. 1 день - 12 мес.		**56**	32	16	8
в интервале 12 мес. 1 день - 18 мес.	**68**		35	16	17
в срок более 18 мес.	**50**		20	21	9
Сумма (N)	249		123	77	49

Таблица 4.4.1. Распределение образцов сыворотки, полученных от детей с ХСН, вакцинированных против пневмококковой инфекции (N=249)

В первые 6 месяцев после вакцинации все пациенты с ХСН демонстрировали наиболее высокий уровень антител к серотипам пневмококка. В сыворотке детей, получивших 1 дозу противопневмококковой вакцины, Me (25;75) Anti-PCP IgG2 составила 79,3 (48,2;105) Ед/мл, в группе сывороток после введения 2 доз ПВ – 104 (79,1;112,3) Ед/мл, а после введения 3 доз вакцины – 96,1 (65,9;111,9) Ед/мл.

В отдаленные сроки после иммунизации ПВ титр Anti-PCP IgG2 к серотипам пневмококка постепенно снижался. Через 12-18 месяцев у детей, получивших 2 и 3 дозы вакцины, Me (25;75) составляла – 53,6 (69,3;82,6) Ед/мл и 53,8 (48,1;56,2) Ед/мл соответственно, что однозначно превышало уровень 40 Ед/мл, считающийся минимальной защитной концентрацией специфических антител. В группе сывороток от пациентов, получивших только одну дозу ПВ, титр поствакцинальных антител по нашим данным к этому времени снизился практически в 2 раза от исходного уровня 79,3 => 40,5 (30,2;62,2) Ед/л, а по

прошествии 18 месяцев и вовсе опустился ниже защитного уровня и составил 34,6 (14,5;46,5) Ед/мл. (Рис. 4.3.2.3). Вакцинация не может сопровождаться 100% пожизненной выработкой антител к возбудителю, и подобное снижение уровня IgG с течением времени определяет не только необходимость своевременной вакцинации и ревакцинации, но и введения бустерной дозы вакцины против пневмококковой инфекции как одно из обязательных условий диспансерного наблюдения пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

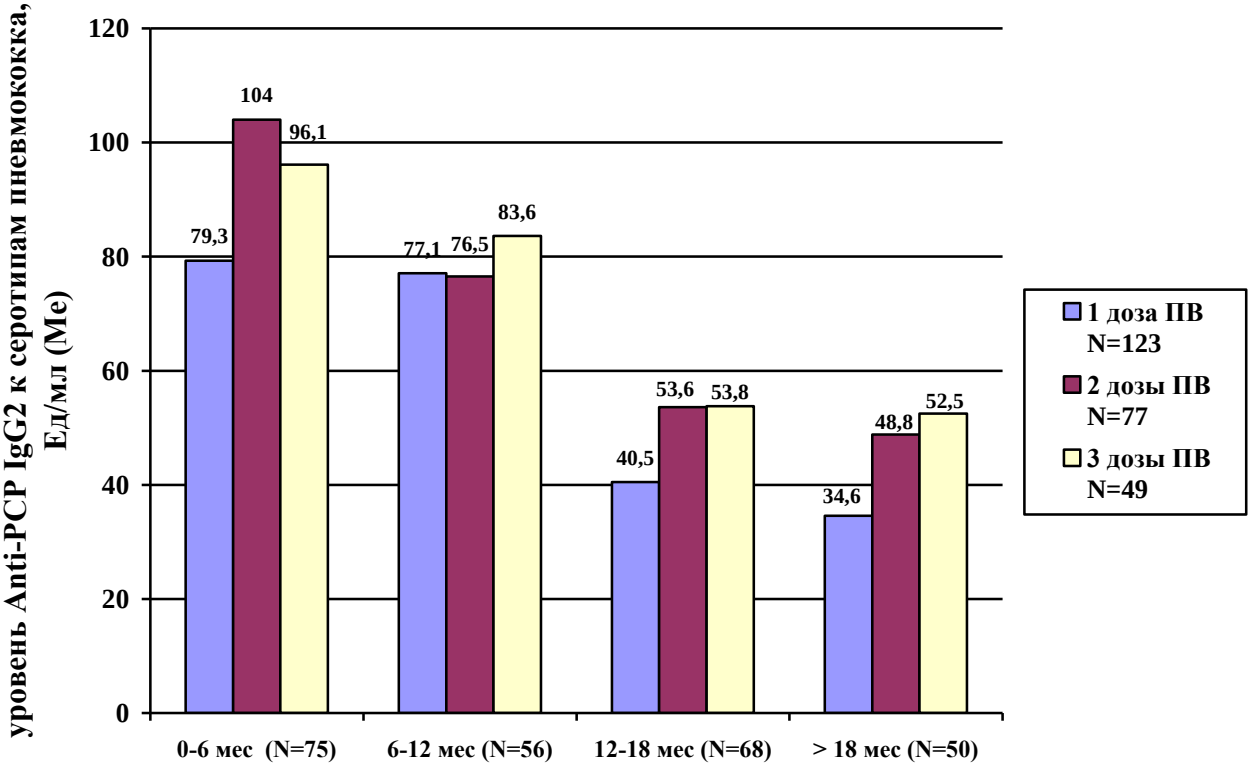
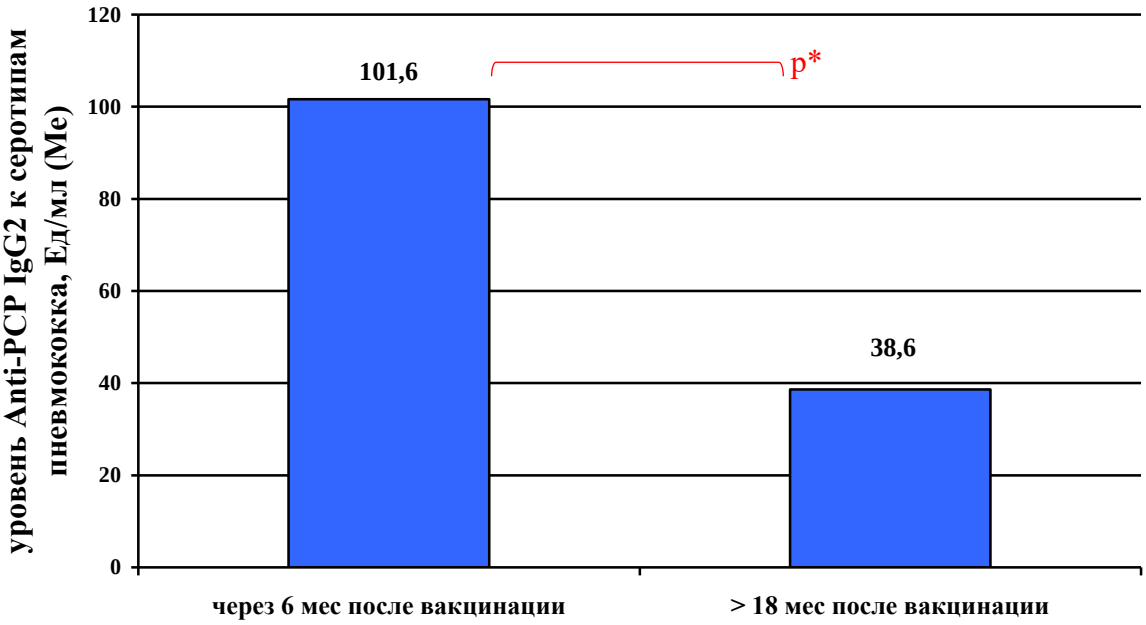


Рисунок 4.4.3. Уровень Anti-PCP IgG2 в сыворотке детей с ХСН в отдаленном периоде после противопневмококковой иммунизации в зависимости от количества полученных доз вакцины (Ед/мл)

Из образцов сывороток крови, полученных от пациентов, привитых одной дозой пневмококковой вакцины (N=123), были отобраны образцы вакцинированных ПВ в возрасте 24 месяцев и старше (N=20). Согласно

рекомендациям национального календаря профилактических прививок, у детей этого возраста после введения 1 дозы ПВ курс иммунизации против пневмококковой инфекции считается завершенным, и дополнительного введения доз пневмококковой вакцины не требуется. Поствакцинальный иммунитет в этой возрастной группе оценивался нами в двух контрольных точках – в первые 6 месяцев после введения дозы ПВ и более чем через 18 месяцев (Рис. 4.4.4).



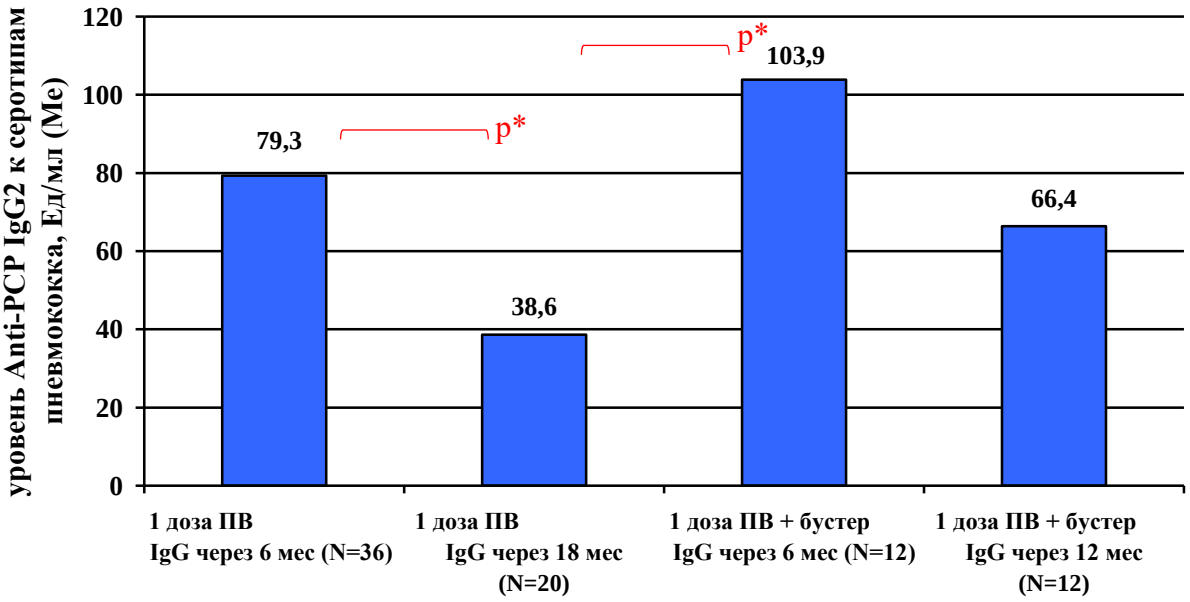
Примечание: достоверность различий $p_{м-н} < 0,05$

Рисунок 4.4.4. Динамика уровня Anti-PCP IgG2 в сыворотке пациентов с ХСН после полного курса противопневмококковой иммунизации одной дозой ПВ, N=20 (Ед/мл).

В первые полгода после иммунизации в сыворотке пациентов, имевших завершённый курс противопневмококковой вакцинации, состоявший из одной дозы (N=20), обнаруживался высокий защитный титр антител Me (25;75) – 101,6 (76,6;114) Ед/л, который был сопоставим с титром антител у пациентов, получивших две или три дозы противопневмококковой вакцины – 104 (79,1;112,3) Ед/мл и 96,1 (65,9;111,9) Ед/мл соответственно (p>0,05). Однако, уже через 18 месяцев после завершения иммунизации Anti-PCP IgG2 в сыворотке пациентов, привитых одной дозой ПВ, снижались до критичной отметки – 38,6 (28,6;46,5)

Ед/мл – в 2,6 раза от исходного, что было ниже уровня 40 Ед/мл, считающегося минимальной защитной концентрацией специфических антител.

В рамках нашей работы при консультировании пациентов с ХСН в возрасте старше 24 месяцев, особенно имевших отклонения от графика противопневмококковой иммунизации, предусматривающего последовательное введение трех доз вакцины, начиная с 2 месяцев жизни, 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 (Рис.4.4.5).



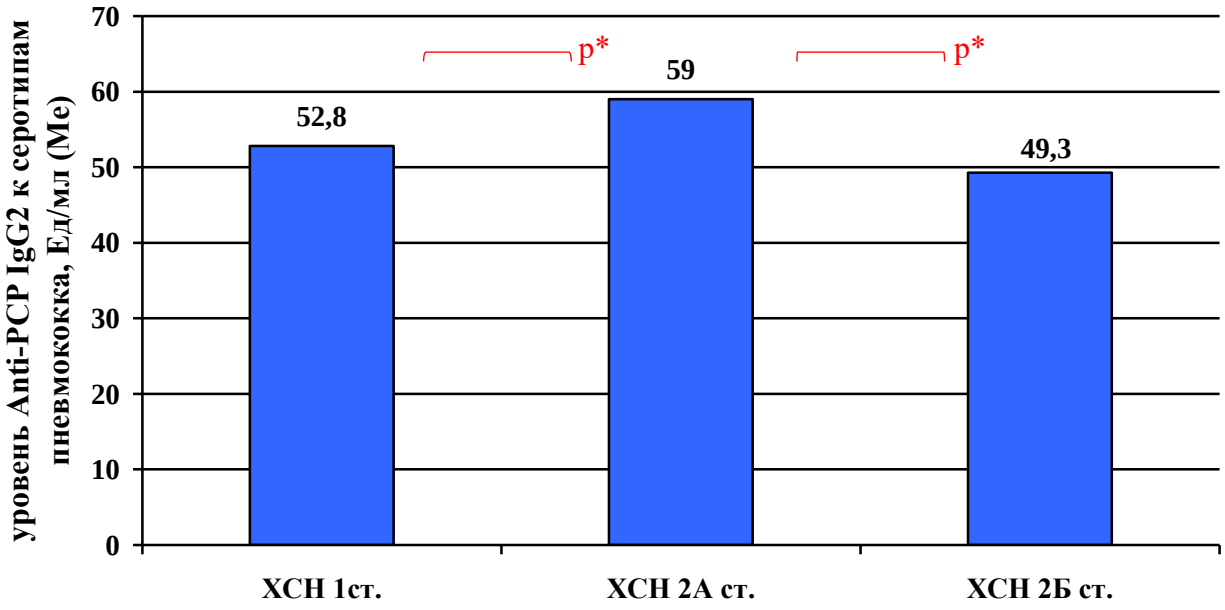
Примечание: достоверность различий $p_{м\text{-}н} < 0,05$

Рисунок 4.4.5. Динамика уровня Anti-PCP IgG2 в сыворотке пациентов, привитых одной дозой ПВ, после введения бустерной дозы ППВ23, N=12 (Ед/мл)

Было показано, что в сыворотках пациентов с ХСН, полученных в первые 6 месяцев после введения бустерной дозы противопневмококковой вакцины - ППВ23 (N=12), отмечался высокий защитный титр Anti-PCP IgG2 к серотипам пневмококка, составивший Me (25;75) – 103,9 (61,7;114) Ед/мл и сопоставимый с уровнем поствакцинальных антител у пациентов после завершенного курса конъюгированной 13-валентной пневмококковой вакцины, состоявшего из 3 доз ПВ – 96,1 (65,9;111,9) Ед/мл ($p>0,05$). В последующие 6 месяцев после введения бустерной дозы ППВ23 поствакцинальный титр Anti-PCP IgG2 к серотипам пневмококка в этой группе сохранялся на уровне 66,4 (64;83,5) Ед/мл.

4.5. Поствакцинальный иммунитет к пневмококку у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в зависимости от степени ХСН, нозологии и сопутствующего заболевания

Принимая во внимание высокий процент (81% по нашим данным) и случайный порядок медицинских отводов от вакцинации у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в группе исследуемых пациентов мы акцентировали внимание на дополнительных отягощающих факторах, возможно влияющих на титр поствакцинальных антител к серотипам пневмококка. Анализ данных в группах детей с ХСН (1 стадия, N=56; 2А стадия, N=129; 2Б стадия, N=8) показал, что через 12 месяцев после противопневмококковой вакцинации дети с более тяжелой 2Б стадией ХСН не демонстрировали достоверного более низкого уровня поствакцинальных антител в сравнении с пациентами с ХСН 2А и 1 стадии Me (25;75) – 49,3 (34;75,9) Ед/л, 59 (30;83) Ед/л и 52,8 (42,3;76,8) Ед/л соответственно, $p>0,05$. (Рис. 4.5.1). Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что по прошествии 1 года поствакцинальный иммунитет против пневмококка у пациентов с различными стадиями хронической сердечной недостаточности сопоставим и соответствует защитному уровню.

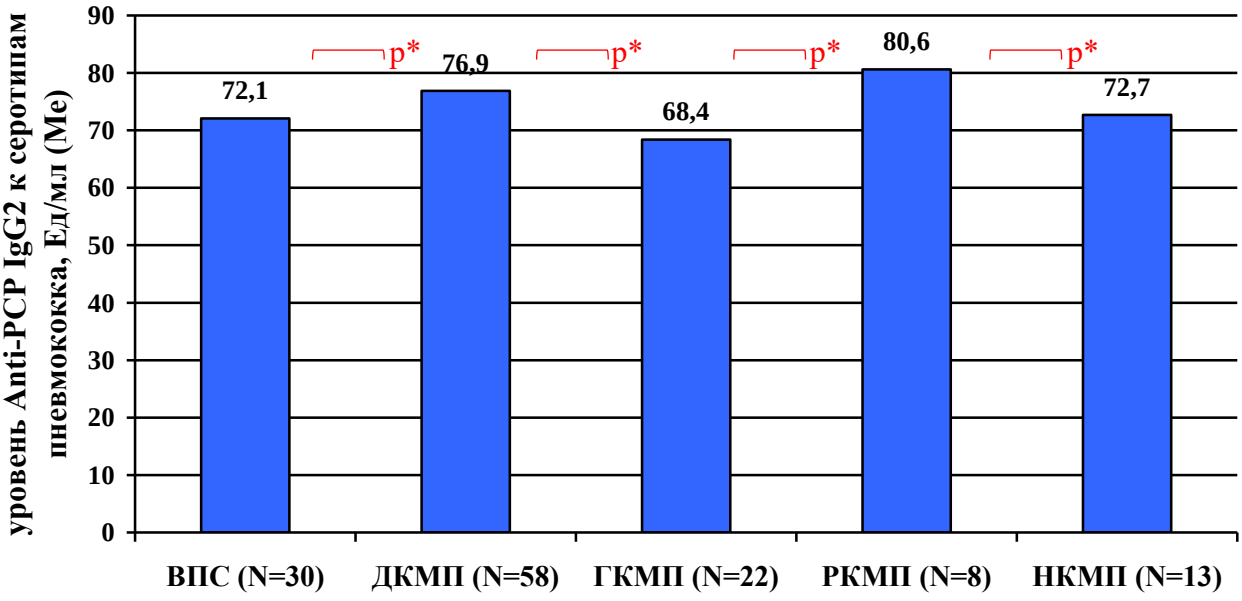


Примечание: достоверность различий $p_{м-н} > 0,05$

Рисунок 4.5.1. Уровень Anti-PCP IgG2 в образцах сыворотки пациентов с различной стадией ХСН в течение 12 месяцев после противопневмококковой вакцинации (Ед/мл)

При анализе данных серологических исследований пациентов с ВПС и кардиомиопатиями было показано, что в течение 12 месяцев после пневмококковой вакцинации в образцах сыворотки детей из разных нозологических групп также не было получено достоверной разницы уровня антител к серотипам пневмококка, p>0,05 (Рис. 4.5.2).

За этот период наблюдения пациенты с диагностированным врожденным пороком сердца, как корригированным, так и не корригированным, а также дети с различными фенотипами кардиомиопатии – дилатационным, гипертрофическим, рестриктивным и с неклассифицируемой кардиомиопатией – демонстрировали достаточный защитный уровень Anti-PCP IgG2 к серотипам пневмококка: Me (Ед/мл) составила – для группы ВПС 72,1 Ед/мл, ДКМП – 76,9 Ед/мл, ГКМП – 68,4 Ед/мл, РКМП – 80,6 Ед/мл, НКМП – 72,7 Ед/мл соответственно.



Примечание: достоверность различий $p_{м\text{-}н} > 0,05$

Рисунок 4.5.2. Уровень Anti-PCP IgG2 в образцах сыворотки пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы в течение 12 месяцев после противопневмококковой иммунизации (Ед/мл)

Для оценки возможного влияния сопутствующей соматической патологии на формирование поствакцинального иммунитета к пневмококку, нами был проведен сравнительный анализ уровня Anti-PCP IgG2 в образцах сыворотки от пациентов, страдающих только заболеванием сердечно-сосудистой системы (N=70), и от пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями органов дыхания, органов пищеварительной или мочевыводящей систем, аллергическими состояниями, эндокринологическими и системными заболеваниями, а также патологией центральной нервной системы (N=61). Характеристика группы пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сопутствующими заболеваниями других органов и систем ранее представлена в главе 3 (рис. 3.4.1.). Согласно полученным данным, в течение 12 месяцев после пневмококковой иммунизации пациенты с сопутствующей патологией не демонстрировали более низкого уровня поствакцинальных антител в сыворотке крови Me (25;75) – 70,8

(46,8;104) Ед/мл, в сравнении с группой детей с ХСН без фоновых заболеваний Me (25;75) – 71,7 (48,3;103) Ед/мл, p>0,05.

Таким образом, степень хронической сердечной недостаточности или нозология, в том числе сопутствующая, у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы не определяет напряженность поствакцинального иммунитета к пневмококковой инфекции. Эффективность вакцинации против Str. pneumoniae у пациентов с ХСН, вне зависимости от указанных отягощающих факторов, доказывает необходимость ее проведения в сроки максимально приближенные к декретированным.

4.6. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей с ХСН на примере пациентов с синдромом Барта

В группу детей с ХСН, включенных в исследование, вошли 5 пациентов с генетически подтвержденным синдромом Барта. Это Х-сцепленное наследственное рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене тафазина (TAZ), проявляющееся ремоделированием камер сердца со снижением сократительной способности миокарда в рамках дилатационной кардиомиопатии, нейтропенией, миопатией с задержкой физического и моторного развития [16].

Все пациенты с синдромом Барта на момент поступления в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России имели постоянный длительный медицинский отвод от всех профилактических прививок и не были вакцинированы как против пневмококковой инфекции, так и против других вакциноуправляемых инфекций.

Несмотря на положительную динамику на фоне комплексной медикаментозной терапии со стороны сердечно-сосудистой системы, по месту жительства детям с синдромом Барта специалисты настойчиво продлевали медицинский от всех прививок, из-за имеющейся нейтропении (у пациентов этой группы абсолютное число гранулоцитов составляло от 0,43 до 1,1 х 10*9/л).

Согласно клиническим рекомендациям по приобретенным нейтропениям, вакцинация рекомендуется всем пациентам в соответствии с графиком национального календаря профилактических прививок при отсутствии катаральных явлений и вне обострения хронических заболеваний. Исключение составляют случаи врожденной нейтропении в составе комбинированных иммунодефицитных заболеваний с нарушением гуморального звена иммунитета, когда вакцинация может быть недостаточно эффективной [113]. Исходя из федеральных клинических рекомендаций ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», пациентов с нейтропенией разрешается иммунизировать даже живыми вакцинами (против кори, краснухи, паротита, ветряной оспы) при уровне гранулоцитов более 500 кл/мкл [112].

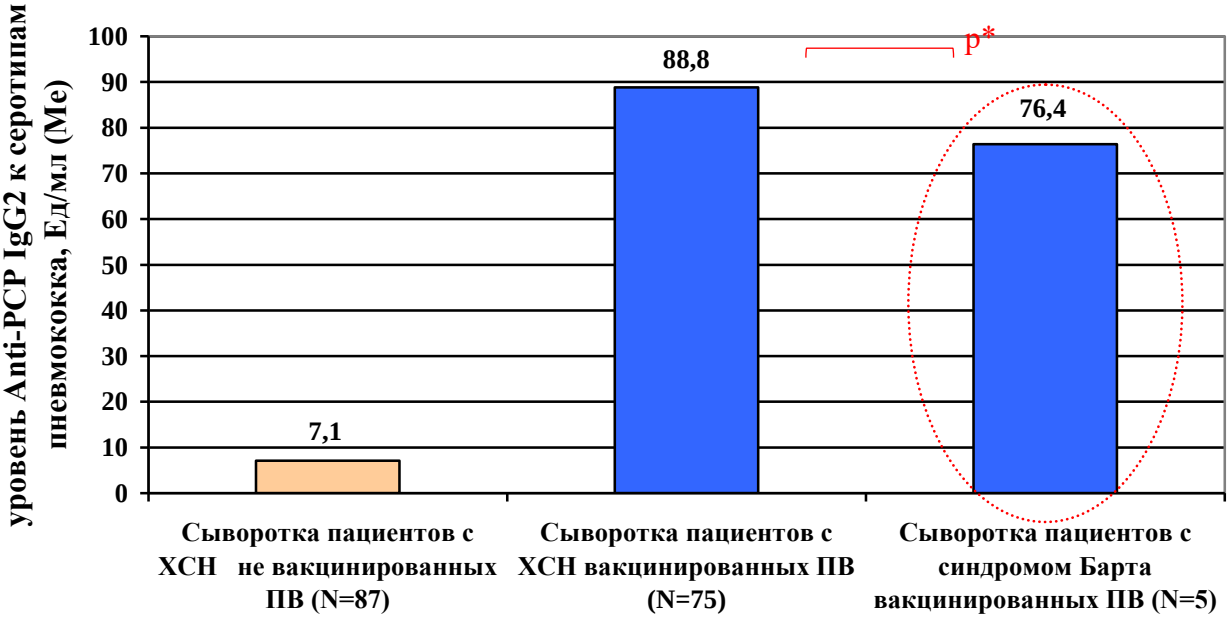
По достижению минимума гемодинамических нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, всем пациентам с синдромом Барта, как и другим детям с хронической сердечной недостаточностью, включенным в исследование, было рекомендовано проведение профилактических прививок по «догоняющему» графику с обязательным введением вакцины против пневмококковой инфекции.

Старт вакцинации против пневмококка у всех детей с синдромом Барта в изучаемой группе (N=5), приходился на возраст от 24 до 33 месяцев. Принимая во внимание рекомендации по иммунизации против пневмококковой инфекции, согласно которым первая доза вакцины вводится детям в возрасте 2 месяцев, можно говорить о достаточно выраженной задержке начала вакцинации у пациентов с синдромом Барта, включенных в наше исследование. Курс противопневмококковых прививок у детей этой группы состоял только из одной дозы конъюгированной 13-валентной пневмококковой вакцины (V1 - ПКВ13).

Из поствакцинальных реакций в первые 72 часа у этих детей отмечалось только покраснение и уплотнение в месте введения вакцины, ни у одного пациента не было зарегистрировано повышения температуры тела или иных общих реакций на введение противопневмококковой вакцины.

Пациенты этой немногочисленной группы через 6 месяцев после противопневмококковой иммунизации демонстрировали достаточный уровень

Anti-PCP IgG2 к серотипам пневмококка Me (25;75) – 76,4 (40,5;78) Ед/мл, сопоставимый с поствакцинальным иммунитетом в общей группе детей с ХСН, привитых против пневмококковой инфекции – 88,8 (47,4;130) Ед/мл, p>0,05 (Рис. 4.6.1).



Примечание: достоверность различий $p_{м\text{-}н} > 0,05$

Рисунок 4.6.1. Уровень Anti-PCP IgG2 в образцах сыворотки крови пациентов общей группы с ХСН и пациентов с ХСН на фоне синдрома Барта в течение 6 месяцев после противопневмококковой иммунизации (Ед/мл)

Таким образом, пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися ХСН, при стабильных параметрах гемодинамики должны быть направлены на вакцинацию против пневмококковой инфекции. Согласно данным нашего исследования, дети из этой группы не демонстрируют побочных реакций на введение противопневмококковой вакцины, а процент поствакцинальных нежелательных реакций не превышает такового в популяции. Данные серологических исследований подтверждают выработку защитного поствакцинального титра специфических антител подкласса IgG2 к капсулярному полисахариду пневмококка у пациентов с разными стадиями ХСН,

нозологическими формами и/или сопутствующей соматической или генетической патологией. Взгляд на вакцинацию как на единственную из мер профилактики тяжелого течения и осложнений инфекционных заболеваний, тщательный анализ истории основного сердечно-сосудистого заболевания и имеющихся сопутствующих состояний, позволит своевременно иммунизировать детей с хронической сердечной недостаточностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое распространение пневмококковой инфекции как во всем мире, так и в Российской Федерации остается актуальной проблемой здравоохранения. Регистрируемые ежегодно менее 100 случаев смерти от пневмоний, вызванных St. pneumoniae, создают видимое эпидемиологическое благополучие, вероятно, связанное с неполнотой регистрации, в то время как для детей до 5 лет пневмония является причиной 57% случаев летальных исходов от болезней органов дыхания [15].

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью относятся к группе риска по тяжелому течению пневмококковой инфекции. Бронхолегочные инфекции являются основным триггером декомпенсации сердечной деятельности [106]. Сложные механизмы активации иммунной системы, воспаления, гиперкоагуляции и повышенной потребности миокарда в кислороде в условиях гипоксемии, вызванной респираторной инфекцией, вызывают депрессию миокарда и сердечную недостаточность. Они могут либо спровоцировать сердечно-сосудистые события de novo, либо усугубить ранее существовавшие проблемы со стороны сердечно-сосудистой системы [61]. У детей с хронической сердечной недостаточностью пневмококковая инфекция представляет серьезную угрозу из-за повышенного риска развития таких осложнений как коронарный синдром, аритмии, плеврит с выпотом и сепсис, которые могут возникать как в острой фазе инфекционного заболевания, так и в течение длительного времени после купирования воспаления [99]. Исследования показывают, что дети с хроническими заболеваниями сердца имеют значительно более высокий риск развития инвазивных пневмококковых заболеваний по сравнению с детьми без таких заболеваний [101]. Инвазивные формы могут распространяться быстро и требовать немедленного лечения. Даже при успешном лечении, инвазивные пневмококковые инфекции могут оставлять долговременные последствия, такие как неврологические повреждения после менингита, потеря слуха, когнитивные

нарушения и другие инвалидизирующие состояния. У детей такие последствия могут серьезно повлиять на их развитие и качество жизни [91].

Для взрослых пациентов с ХСН в последнее время вакцинация против пневмококка рассматривается как инструмент снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. В клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с сердечной недостаточности включены пункты по обязательной иммунопрофилактике пневмококковой инфекции [37].

Несмотря на то, что вопросам специфической иммунопрофилактики пневмококковой инфекции посвящено много работ специалистов педиатрического профиля [7,8,45], отсутствует исчерпывающая информация по безопасности и эффективности противопневмококковой вакцинации детей с хронической сердечной недостаточностью.

Конкретные рекомендации по респираторной вакцинации в когорте детей с хронической сердечной недостаточностью в федеральных клинических рекомендациях Союза педиатров России и Ассоциации детских кардиологов России (2016г.) практически отсутствуют [62]. Соответственно, врачи-педиатры и профильные специалисты сталкиваются с проблемой ложных противопоказаний к прививкам. По данным отечественной и зарубежной литературы, существует проблема низкого охвата пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы вакцинацией против пневмококка и против других вакциноуправляемых инфекций национального календаря профилактических прививок [61].

Этапы нашего исследования включали: оценку уровня привитости против пневмококковой инфекции и против других вакциноуправляемых инфекций национального календаря профилактических прививок посредством анализа медицинской документации и анкетирования родителей или законных представителей пациентов с ХСН, а также определение ведущей причины отклонения от графика иммунизации. Среди пациентов, вакцинированных и не вакцинированных против пневмококка проводился анализ острой заболеваемости с целью определения клинической эффективности иммунизации. Серологические исследования сывороток позволили оценить напряженность поствакцинального

иммунитета к пневмококку в зависимости от количества полученных прививок и срока после завершения иммунизации. Пациенты с ХСН, включенные в исследование, были консультированы по вопросам вакцинации с согласия родителя или законного представителя. В дальнейшем дети были привиты на госпитальном этапе или после выписки из стационара в поликлинике по месту жительства. Нами была оценена переносимость и безопасность противопневмококковой вакцинации в исследуемой группе пациентов.

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 национального календаря. 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$\pm$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 вакцины или одной дозой (57,9%). В то время как, согласно литературным данным, для снижения риска развития пневмонии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендовано прививать их, начиная с 2-месячного возраста тремя дозами противопневмококковой вакцины [146].

По нашим данным, дети с заболеваниями сердечно-сосудистой системы по причине 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 ПВ на момент включения в исследование, составлял 25,7 месяцев (Me - 19,5 месяцев), что не только противоречит рекомендациям национального календаря

прививок, но и ограничивает в этой группе пациентов курс вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции одной дозой. Стоит отметить, что в группе детей с ХСН, в рамках исследования вакцинированных против пневмококковой инфекции во время их пребывания в кардиологическом отделении (N=86), средний возраст составил 20,4 ± 8 мес, при этом 80% пациентов получили первую дозу противопневмококковой вакцины. Выраженная задержка сроков вакцинации, высокий процент первичной противопневмококковой иммунизации, свидетельствует о недостаточной заинтересованности специалистов в своевременном проведении специфической иммунопрофилактики пневмококковой инфекции и низком уровне охвата вакцинацией пациентов с хронической сердечно-сосудистой недостаточностью. Большинству детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися ХСН, вакцинация против пневмококковой инфекции проводится с выраженными отклонениями от графика национального календаря профилактических прививок.

Актуальной остается и проблема вакцинации детей с ВПС, особенно после оперативного лечения. Зарубежные и отечественные исследователи обращают внимание на низкий уровень вакцинации этой категории пациентов, в том числе против пневмотропных инфекций [32,170]. В одном из исследований в Нижегородской области в 2021 году было продемонстрировано, что из 93 детей с ВПС только 11,8% пациентов были вакцинированы против пневмококковой инфекции, начало вакцинации у них было существенно отсрочено, в среднем до 36,7±3,5 месяцев жизни [97]. 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 не оперированных 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. Согласно требованиям Всемирной

Организации Здравоохранения, для предотвращения накопления неиммунных лиц и активизации инфекций показатель охвата вакцинацией не должен быть ниже 95% [47].

Наряду с этим, существуют практические рекомендации специалистов из Китая и Японии, согласно которым вакцинация детей с ВПС может проводиться через 1–3 месяца после операции искусственного кровообращения и считается иммунологически безопасной. Большинство послеоперационных инфекций у педиатрических пациентов возникает в течение 1–2 месяцев после операции. Операция искусственного кровообращения не влияет на приобретенный иммунитет и не ограничивает эффекты вакцинации, а воспалительные маркеры, вызванные операцией, по оценкам гуморальных и клеточных иммунологических функций, исчезают в течение 2 месяцев после операции [6,34]

В рутинной практике врачи педиатры, не имея большого опыта работы с пациентами с сердечной недостаточностью, направляют их к профильным специалистам, которые, в свою очередь, недостаточно квалифицированы в показаниях, противопоказаниях и сроках профилактической иммунизации. В обоих случаях большинство специалистов предпочитают оформить медицинский отвод от профилактических прививок, а не составить график «догоняющей» вакцинации пациенту с хроническим заболеванием. Данные нашего исследования по этому вопросу отражают результаты немногочисленных отечественных и зарубежных работ по изучению проблем вакцинации детей с ХСН. Ведущей причиной отложенной или не проведенной вакцинации против пневмококковой инфекции в этой когорте пациентов является длительный медицинский отвод (81%), рекомендованный после постановки диагноза, вне зависимости от степени тяжести ХСН. Необоснованность большинства медицинских отводов от прививок подтверждает и тот факт, что даже при наличии рекомендаций из федерального центра по индивидуальному графику вакцинации, пациенты в 16% случаев получают повторные медицинские отводы по месту жительства, а в 24% прививаются с отклонением от предложенного графика из-за опасений избыточной антигенной нагрузки.

В группе детей раннего возраста, вошедших в наше исследование (N=381), пациенты с врожденным пороком сердца получали длительный медицинский отвод от вакцинации в 63,6% случаев, пациенты с кардиомиопатией - в 74% случаев, а при комбинации этих заболеваний уровень медицинских отводов достигал 85%. Если пациентам с ХСН 1 степени 1 ФК был разрешен допуск к вакцинации в 66% случаев, то при ХСН 2 степени только 12% пациентам рекомендовали вакцинацию. Наши результаты наглядно демонстрируют неоправданную пролонгацию медицинских отводов от вакцинации против пневмотропных и других вакциноуправляемых инфекций как в группе пациентов с ВПС, так и в группе пациентов с кардиомиопатиями.

В ряде исследований было продемонстрировано, что уровень иммунизации среди пациентов с ХСН заметно повышался, когда лечащий врач проявлял инициативу и рекомендовал вакцинацию [61,170]. На наш взгляд, задача специалистов заключается в разработке стратегий, способствующих достижению и поддержанию высоких показателей вакцинации, а не в создании дополнительных барьеров на пути иммунизации

По данным нашего анкетирования, несмотря на осуществляющуюся санитарно-просветительскую работу среди медицинских работников и населения, каждый 12-й родитель пациента с ХСН из группы не вакцинированных против пневмококковой инфекции (N=188) не был достаточно информирован о существующей специфической противопневмококковой вакцинопрофилактике, которая показана детям с двух месяцев жизни.

Согласно имеющимся в литературе рекомендациям, детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы вакцинируют при достижении минимума гемодинамических нарушений, в том числе на фоне проводимой комбинированной терапии сердечной недостаточности. Специальных противопоказании для этих пациентов не существует, напротив, существенные гемодинамически значимые заболевания сердца и сосудов являются показаниями для вакцинации [65].

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). График иммунизации и рекомендации для поствакцинального периода составлялись на основании инструкции к вакцине, методических рекомендаций по вакцинации детей с отклонениями в состоянии здоровья и взрослых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [65,66,138]. 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.

Ранее безопасность пневмококковой вакцинации была продемонстрирована как в популяции детей в целом, так и в некоторых работах, посвященных иммунизации детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [61,102].

В ходе нашей работы у детей из группы вакцинированных (N=86) не было отмечено ни одной тяжелой побочной реакции. В 57% случаев в первые 72 часа не регистрировалось реакции на введение противопневмококковой вакцины, в 23% случаев отмечалось покраснение кожи, уплотнение или отек до 2-3 см в месте инъекции, и в 20% – повышение температуры тела. Стоит отметить, что прием НПВС с жаропонижающей целью пациентам с ХСН, учитывая риск развития тахикардии, был рекомендован при повышении температуры 37,5*С и более. В ходе нашего исследования не было выявлено особенностей раннего поствакцинального периода у детей с ХСН в сравнении с общепопуляционными [108,155].

Ни у одного пациента не отмечено нарастания стадии ХСН и/или функционального класса по Ross (ФК), как в первые полгода после иммунизации, так и спустя 12 и 18 месяцев. Кроме того, в группе исследуемых детей после проведения пневмококковой вакцинации в первые 6 месяцев на 20% уменьшилось количество случаев с высоким функциональным классом ХСН, в течение 12

месяцев наблюдения на 2% сократилось количество пациентов с тяжелой стадией ХСН на фоне проводимой терапии и отсутствия острых респираторных заболеваний, в том числе пневмококковой этиологии. Наши результаты подтвердили 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).

Отсутствие отрицательной динамики по лабораторно-инструментальным показателям после старта вакцинации детей с хронической сердечной недостаточностью подтверждает безопасность прививок против пневмококковой инфекции у таких пациентов, но требует индивидуального подхода для оценки стабильности состояния ребенка с учетом особенностей дебюта заболевания и динамики его течения. Степень ХСН 2А/2Б или высокий функциональный класс у ребенка с заболеванием сердечно-сосудистой системы не должны являться поводом для постоянного медицинского отвода от профилактических прививок. Такие пациенты при стабильном состоянии по основному заболеванию могут быть допущены к вакцинации без прерывания комбинированной медикаментозной терапии.

Иммунизация против пневмотропных инфекций этой когорты пациентов является важной составляющей диспансерного наблюдения [62]. После пневмококковой вакцинации дети с ХСН реже переносят респираторные инфекции, осложненные пневмониями и отитами, что улучшает прогноз течения сердечно-сосудистого заболевания. По данным исследования в Иркутске течение 1,5 года у привитых против пневмококка детей с ВПС не зарегистрировано ни одного случая пневмонии, менингита, острого среднего отита. Возникавшие острые респираторные инфекции не требовали назначения антибактериальной терапии, в том числе и у детей, ранее получавших антибиотики более 8 раз в течение года [32].

В рамках нашего исследования при анализе историй болезни 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 данных 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, требовавшим инотропной поддержки в условиях отделения интенсивной терапии. Микробиологическое исследование в большинстве случаев не проводилось, но у 12 пациентов с пневмонией, согласно анамнестическим данным, рост St. pneumoniae был подтвержден. 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. Однако, при оценке заболеваемости привитых детей с ХСН в отдаленные сроки было выявлено, что в более позднем периоде после окончания курса иммунизации (по прошествии 24 месяцев) количество случаев острых респираторных инфекций и эпизодов острого среднего отита постепенно нарастало. Подобная динамика заболеваемости позволяет рекомендовать введение бустерной дозы вакцины против пневмококковой инфекции всем пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы достигших двухлетнего возраста, особенно имеющим отклонения от графика иммунизации против пневмококка.

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 (48,2;105) Ед/мл, из 2 доз вакцины – 104 (79,1;112,3) Ед/мл, из 3 доз вакцины – 96,1 (65,9;111,9) Ед/мл. Через 12-18 месяцев у детей, получивших 2 и 3 дозы вакцины, уровень антител составлял – 53,6 (69,3;82,6) Ед/мл и 53,8 (48,1;56,2) 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 (76,6;112,3) Ед/мл. Однако, спустя 18 месяцев титр снижался более, чем в 2,5 раза от исходного - до 38,6 (28,6;46,5) 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 как одного из обязательных условий диспансерного наблюдения пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

В рамках нашей работы при консультировании пациентов с ХСН в возрасте старше 24 месяцев, особенно имевших отклонения от графика противопневмококковой иммунизации, предусматривающего последовательное введение трех доз вакцины, начиная с 2 месяцев жизни, 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 наших данных 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 хронической сердечной недостаточности или нозология, в том числе сопутствующая, у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы не определяет напряженность поствакцинального иммунитета к пневмококковой инфекции. 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 ($p>0,05$). В образцах сыворотки детей из разных нозологических групп, представленных врожденными пороками сердца и различными фенотипами кардиомиопатии, также не было получено достоверной разницы уровня Anti-PCP IgG2 к серотипам пневмококка ($p>0,05$).

Согласно нашим данным, в течение 12 месяцев после пневмококковой иммунизации дети с ХСН и сопутствующей 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) (N=61) не демонстрировали более низкого уровня антител в сыворотке крови –70,8 Ед/л, в сравнении с группой детей без фоновых заболеваний (N=70) – 71,7 Ед/л **(**$p>0,05$).

Несмотря на низкий охват противопневмококковой иммунизацией среди детей с ХСН, наше исследование демонстрирует безопасность и эффективность иммунизации против пневмококковой инфекции детей с хронической сердечной недостаточностью. При этом, иммунологическая эффективность определяется кратностью проведения профилактических прививок против St. pneumonia. Оптимальным является 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. Снижение заболеваемости у детей с ХСН, иммунизированных против пневмококка, уменьшает риски пневмококковой инфекции и ее осложнений, тем самым улучшая качество жизни этих пациентов. При этом оценка заболеваемости у детей с нарушенным графиком противопневмококковой вакцинации, позволяет своевременно рекомендовать им введение бустерной дозы для стимуляции и укрепления иммунитета при антигенном разнообразим новых штаммов.

Данные нашего исследования сопоставимы с результатами немногочисленных исследований по вакцинации пациентов с хронической сердечной недостаточностью, которые свидетельствуют о необходимости более широких мероприятий по улучшению охвата вакцинацией этой когорты пациентов. Проведение более масштабных обсервационных исследований с изучением различных доз и схем иммунизации позволит оптимизировать график профилактических прививок для детей с хронической сердечной недостаточностью [9,169].

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 хронической 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 составляли 53,6 Ед/мл и 53,8 Ед/мл соответственно, в то время как у пациентов, получивших только одну дозу вакцины, титр приближался к критическому уровню и составил – 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 представлена в таблице:

Схема вакцинации против пневмококковой инфекции для детей с ХСН

№ 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 СОКРАЩЕНИЙ

ВПС - врождённый порок сердца

ГКМП – кардиомиопатия гипертрофический фенотип

ДКМП - кардиомиопатия дилатационный фенотип

и-АПФ - ингибиторы ангиотензин превращающего фактора

НКМП – неклассифицируемая кардиомиопатия

НРС – нарушения ритма сердца

НПВС – нестероидное противовоспалительное средство

ППВ - противопневмококковая вакцина

ПКВ13 - тринадцативалентная полисахаридная конъюгированная пневмококковая вакцина

ППВ23 - двадцатитрехвалетная полисахаридная пневмококковая вакцина

РКМП – рестриктивный фенотип кардиомиопатии

ССС - сердечно-сосудистая система

ССЗ - сердечно-сосудистое заболевание

ФВ – фракция выброса

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ХМ-ЭКГ - холтеровское мониторирование ЭКГ

ЭКГ - электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

NTproBNP - натрийуретический пептид

St. pneumoniae - Streptococcus pneumoniae (пневмококк)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абарова А.А., Малик В.И., Турмова Е.П. Особенности развития сердечной недостаточности у детей. International journal of professional science, 2022; (11-1): 80-85
2. Авдеев С.Н., Алыева М.Х., Баранов А.А. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых. Методические рекомендации. Профилактическая медицина. 2023;26(9-2):3-23
3. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Агеева С.Ф., Мареев В.Ю. Что такое «нормальная фракция выброса левого желудочка» и ее связь с патогенезом и эффективностью лечения сердечной недостаточности. Кардиология. 2023;63(6):69-74. https://doi.org/10.18087/cardio.2023.6.n2404
4. Аглиуллин Д.Р., Потапова М.В., Аглиуллина С.Т., Хабибуллина А.А., Шарипова О.В., Васильева И.В. Влияние вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на частоту инфекций дыхательных путей у детей. Практическая медицина. 2020. Том 18(4).С. 36-39. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-36-39
5. Актуальные вопросы детской кардиологии для педиатров. Учебное пособие для врачей / Под. ред. проф. Царьковой С.А. – Екатеринбург, 2021. – 75с.
6. Алексеева Е.И., Ванькова Д.Д., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б. и др. Эффективность пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины у больных системным ювенильным идиопатическим артритом, получающих генно-инженерные биологические препараты (тоцилизумаб или канакинумаб): проспективное когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2020;19(3):190-199. https://doi.org/10.15690/vsp.v19i3.2114
7. Алексеева Е.И., Ванькова Д.Д., Солошенко М.А., Дворяковская Т.М. и др. Вакцинация против пневмококковой инфекции пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, получающих биологическую терапию: обзор международного опыта. Вопросы современной педиатрии. 2019;18(2):101–8

8. Андреева Н.П., Протасов А.В., Костинова Т.А., Леженина С.В. Влияние вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа на клиническое течение бронхиальной астмы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019;18(4):93-100
9. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Брико Н. И., Лобзин Ю. В., Таточенко В. К., Харит С. Р., Федосеенко М. В., Вишнёва Е. А., Селимзянова Л. Р. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (5): 550–558. doi: 10.15690/pf.v12i5.1457
10. Бейсегулова Г.Н., Рамазанова Б.А., Мустафина К.К., Колоскова Е.А. Актуальные клинико-эпидемиологические аспекты пневмококковых инфекций (обзор литературы). Вестник Казахского Национального медицинского университета, 202; (2): 87-92
11. Белецкая О. А., Горбатых Ю. Н., Шмаков А. Н., Ишалина, Н. Ю., Эффективность применения 7-валентной пневмококковой вакцины для профилактик пневмококковой инфекции у детей г. Новосибирска из групп риска. Вопросы современной педиатрии, 2013: 12 (2), 123-126
12. Бернс С.А., Веремеев А.В., Савичева А.А., Горшков А.Ю., Драпкина О.М. Бустерная вакцинация против вируса SARS-CoV-2: механизмы и эффективность. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22(12):3820. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3820
13. Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Яцышина С.Б., Елькина М.А., Юданова Т.А. Этиология внебольничной пневмонии у лиц с хронической сердечной недостаточностью. Пульмонология. 2019;29(3):293-301. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-293-301
14. Бокерия Е.Л., Шумакова О.В., Иванец Т.Ю., Казанцева И.А. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у новорожденных. Неонатология: Новости. Мнения. Обучение, 2021;4 (34): 26-33
15. Брико Н.И., Коршунов В.А., Ломоносов К.С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. Вестник РАМН. 2021;76(1):28–42. doi: https://doi.org/10.15690/vramn1404

16. Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Костинов М.П., Симонова Е.Г. и др. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции (учебное пособие для врачей). 2017. Под ред. Брико Н.И. стр.11
17. Вакцинация против пневмококковой инфекции в фокусе внимания общественности. Педиатрическая фармакология. 2021;18(6):515-518. https://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2349
18. Васичкина Е.С., Балыкова Л.А., Басаргина Е.Н., Брегель Л.В., и др. Миокардиты у детей. Этиология. Патогенез. Эпидемиология. Клиническая картина. Педиатрическая фармакология. 2024;21(1):50-61. https://doi.org/10.15690/pf.v21i1.2708
19. Вахлова И.В., Саперова Е.В. Прогностическая роль мозгового натрийуретического пептида у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца: проспективное когортное исследование. Российский педиатрический журнал. 2020;1(2):10-17. https://doi.org/10.15690/rpj.v1i2.2088
20. Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. Кардиология. 2020;60(4):91-100. https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n1014
21. Волоха А. П. Вакцинация детей с хроническими заболеваниями. Педиатрия. Восточная Европа, 2019; 7(4): 644-660
22. Галявич А. С., Недогода С. В., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. О классификации хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2023;28(9):55-84. doi:10.15829/1560-4071- 2023-5584
23. Гандаева Л.А., Боровик Т.Э., Басаргина Е.Н., Звонкова Н.Г. и др. Актуальность оценки нутритивного статуса у детей с хронической сердечной недостаточностью. Вопросы современной педиатрии, 2017, 14 (6): 699-705
24. Государственный реестр лекарственных средств. ПНЕВМО-23: официальный сайт – URL: https://grls.pharm-portal.ru/grls/6184ee2b-2a51-4e3a-883a-7a5f495d2138#summary

25. Государственный реестр лекарственных средств. Превенар-13: официальный сайт – URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c88b7ed6-2791-496d-95ac-2bf2453e540b
26. Давыдова И.В., Фисенко А.П., Пожарищенская В.К., Казакова К.А. и др. Новая форма бронхолегочной дисплазии: реалии сегодняшнего дня. Доктор.Ру, 2020, 19(10): 6-9.
27. Дегтярева Е.А., Жданова О.И., Павлова Е.С., Кантемирова М.Г. и др. Детские болезни сердца и сосудов. Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. АН Бакулева Минздрава РФ, 2022: 19(2), 92-99.
28. Дегтярева Е.А., Жданова О.И., Павлова М.Г., Кантемирова М.Г. и др. Инфекционный эндокардит у детей: сложности диагностики особенности течения. Детские болезни сердца и сосудов. 2022. doi:10.24022/1810-0686-2022-19-2-92-99
29. Дегтярёва, Е. А., Павлова, Е. С., Овсянников, Д. Ю., Мвела, Б. М. и др. Оптимизация диагностики и терапии детей с врождёнными пороками сердца и пневмонией: пятнадцатилетний опыт инфекционной клиники. Архив педиатрии и детской хирургии, 2024; 2(1), 56-67.
30. Жарова О.П., Басаргина Е.Н., Фисенко А.П. и др. Эффективность медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности у детей раннего возраста с дилатационной кардиомиопатией. Российский педиатрический журнал, 2019, 22(4):219-225.
31. Жестков А.В., Побежимова О.О., Сидорова О.С. Особенности вакцинопрофилактики детей с аллергическими заболеваниями. Аллергология и Иммунология в Педиатрии. 2020;(4):4-11. https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10012
32. Ильина С.В., Лысанов Ю.И. Вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной недоношенных детей и детей с врожденными пороками сердца в Иркутске. Педиатрическая фармакология. 2013;10(3):12–16

33. Казакова К.А., Акоева Д.Ю., Фисенко А.П. Бронхолегочная дисплазия: современные аспекты. Российский педиатрический журнал, 2020; 23(5), 318-323
34. Клинические рекомендации – приобретённые нейтропении, 2018г., ID: 339, Национальное общество детских гематологов, онкологов, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Национальная ассоциация Экспертов в области Первичных Иммунодефицитов
35. Козлов Р.С., Андреева И.В., Стецюк О.У., Муравьев А.А. Вакцинация против пневмококковой инфекции взрослых пациентов с сопутствующими заболеваниями: взгляд через призму клинических рекомендаций. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020;22(4):254–265
36. Колесникова Е.В., Мячина О.В., Пашков А.Н. Взаимосвязь уровня свободно циркулирующей ДНК с показателем фракции выброса и количеством мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: проспективное наблюдательное исследование. CardioСоматика, 2023, 14 (3), 167-175. doi: 10.17816/CS456434
37. Костинов М.П. Вакцинация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В кн.: Костинов М.П., ред. Вакцинация для взрослых - от стратегии к тактике. М.: Группа МДВ; 2020: 93–7
38. Костинов М.П., Костинов А.М., Пахомов Д.В., Полищук В.Б. и др. Эффективность пневмококковой вакцины у иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных пациентов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2019; (5):72-83
39. Костинов М.П., Пахомов Д.В. Эффективность и безопасность вакцины Превенар у детей и взрослых групп риска. Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2010, (3): 68-71
40. Костинов М.П., Харсеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю. Вакцинация людей с хронической патологией (материал для подготовки лекции). Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2021; 2 (37): 99-108
41. 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

42. Лазарева М.А., Куличенко Т.В., Алябьева Н.М., Пономаренко О.А. и др. Носоглоточное носительство Streptococcus pneumoniae у воспитанников детских домов, дошкольных учреждений и неорганизованных детей младше 5 лет. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(2):246-255. https://doi.org/10.15690/vsp.v14i2.1293
43. Малов Ю.С. Хроническая сердечная недостаточность (патогенез, клиника, диагностика, лечение): учебное пособие/Малов Ю.С.-Санкт-Петербург: СпецЛит, 2022.-67с
44. Мартынова А.В. Анализ коморбидности при пневмококковых инфекциях. ВестникВОЛГМУ. 2009;3(31): 43-46
45. Маянский Н.А., Гречуха Т.А., Зубкова И.В., Королькова Е.Л. и др. Уровень антипневмококковых антител и его динамика после иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной у детей с нефротическим синдромом. Вопросы диагностики в педиатрии. 2011;3(3):42–6
46. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальный календарь профилактических прививок: официальный сайт – URL: https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-natskalendarprofilakprivivok2015/visual
47. Мирзаева А.Р., Куличенко Т.В., Лебедева О.И., Алачева З.И. и др. Назофарингеальное носительство Streptococcus pneumoniae у детей младше 5 лет на фоне массовой вакцинации от пневмококка в республике Хакасия. Российский педиатрический журнал, 2019, 22(4): 196-204
48. Нагорная Н.В., Пшеничная Е.В., Паршин С.А. Возможность экспресс-диагностики хронической сердечной недостаточности у детей. Здоровье ребенка, 2011; (8): 1-64
49. Назарова О.И., Алле Е.А., Пузырева Л.В., Фурсевич Л.Н., Антипова Т.В. Опыт иммунизации ВИЧ-инфицированных детей против пневмококковой инфекции и

гриппа. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(4):76-83. https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-76-83

50. Никитюк Н.Ф., Глущенко В.А., Панин И.В. Организация иммунопрофилактики лиц с нарушениями в состоянии здоровья. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2016;16(1):35-42
51. Николенко В.В., Фельдблюм И.В., Воробьева Н.Н., Зернина М.Г. и др. Характеристика поствакцинального пневмококкового иммунитета у ВИЧ-позитивных пациентов через 2 года после иммунизации. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013;18(4): 27-31. doi: 10.17816/EID40730
52. Новопольцева Е.Г., Тарасова А.А., Погодина Е.В., Крылова А.Н. и др. Анализ вакцинации детей с врожденными пороками сердца в Нижегородской области. Российский кардиологический журнал. 2021;26(S5):57–58
53. Панин А.Н., Комаров А.А., Куликовский А.В. и др. Проблема резистентности к антибиотикам возбудителей болезней, общих для человека и животных. Ветеринария и зоотехния. 2017. (5):18-24
54. Плотникова И.В., Свинцова Л.И., Джаффарова О.Ю., Картофелева Е.О. и др. Первичные кардиомиопатии в детском возрасте: клинические и диагностические особенности (обзор литературы). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022;37(3):65-74. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-65-74
55. Прахов А.В. Детская кардиология для педиатров: учебное пособие для вузов / А. В. Прахов. — Москва: Издательство Юрайт, 2024. — 94 с.
56. Протасов А.Д., Костинов М.П., Жестков А.В., Штейнер М.Л. и др. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив, 2016, 88(5):62-69
57. Российское кардиологическое общество (РКО) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083

58. Рудакова А.В., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Авдеев С.Н., Коршунов В.А., Костинов М.П., Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Концевая А.В., Шепель Р.Н., Дроздова Л.Ю., Драпкина О.М. Фармакоэкономическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции пациентов с сахарным диабетом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(5):78-88. https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-78-88
59. Савкина М. В., Кривых М. А., Гаврилова Н. А., Саяпина Л. В., Обухов Ю. И. и др. Обзор мирового опыта применения зарегистрированных вакцин и разработки новых вакцин для профилактики пневмококковой инфекции. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2021, 21(4): 234-243.
60. Сарыева О.П., Кулида Л.В., Проценко Е.В., Малышева М.В. Кардиомиопатии у детей - клинические, генетические и морфологические аспекты. Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова, 2020; 28 (1): 99-110.
61. Сдвигова Н.А., Жарова О.П., Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н. и др. Результаты динамического наблюдения девяти детей с синдромом Барта. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (1): 158-166. – DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-158-166
62. Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России. Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность у детей». 2016. https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/index.php
63. Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей. 2018. https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/index.php
64. Союз педиатров России: официальный сайт – URL: https://www.pediatr-russia.ru/parents_information/vaktsinatsiya/informatsiya/infektsii/pnevmokokkovaya-infektsiya.php

65. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Иммунопрофилактика 2020. (Справочник). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(6):100.
66. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с врожденной нейтропенией, Москва, 2015г., Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
67. Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Толстова С.В. и др. Совершенствование подходов к иммунопрофилактике детей с отклонениями в состоянии здоровья: результаты проспективного когортного исследования. Педиатрическая фармакология, 2021; 18 (6): 469-482
68. Федосеенко, М. В., Галицкая, М. Г., Намазова-Баранова Л. С., Баранов А.А. Вакцинация детей с тяжелым течением хронических болезней. Алгоритмы врача-иммунолога. Педиатрическая фармакология, 2010: 7 (6), 16-21.
69. Фельдблюм И. В., Алыева М. Х., Бикмиева А. В. и др. Иммунологическая эффективность и безопасность новой пневмококковой полисахаридной конъюгированной тринадцативалентной вакцины при иммунизации взрослых и детей (результаты клинических исследований в Российской Федерации). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(5): 64–77. https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-5-64-77
70. Хакимова Н. Х., Холмурзаева М. Ф. Особенности течения сердечной недостаточности на фоне пневмонии у детей раннего возраста. Вестник экстренной медицины. 2013. (3): 289-289.
71. Шальнова, С. А., Куценко В.А., Якушин С.С., Капустина А.В. и др. Ассоциации повышенного уровня мозгового натрийуретического пептида и хронической сердечной недостаточности и их вклад в выживаемость в российской популяции среднего возраста. По данным исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22 (6):6-13.
72. Шаталов К.В., Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Санакоев М.К., Юркулиева Г.А., Арсибиева Г.А. Протезирование митрального клапана с имплантацией ресинхронизирующего устройства у ребенка 6 лет с дилатационной

кардимиопатией. Анналы аритмологии. 2021; 18(4): 234-240. DOI: 10.15275/annaritmol.2021.4.5

73. Adebiyi E.O., Edigin E., Shaka H., Hunter J., Swaminathan S. Pediatric Heart Failure Inpatient Mortality: A Cross-Sectional Analysis. Cureus. 2022;14(7):e26721. Published 2022 Jul 10. doi:10.7759/cureus.26721
74. Ahuja N., Mack W.J., Wu S., Wood J.C., Russell C.J. Acute respiratory infections in hospitalised infants with congenital heart disease. Cardiol Young. 2021;31(4):547-555. doi:10.1017/S1047951120004333
75. Alabed S., Sabouni A., Al. Dakhoul S., Bdaiwi Y. Beta-blockers for congestive heart failure in children. Cochrane Database Syst Rev. 2020;7(7):CD007037. Published 2020 Jul 23. doi:10.1002/14651858.CD007037.pub4
76. Alfakhri M.O., Alhajji M.F., Alyani A.M., Murad Y.Z., Alghannam A.E., Alqahtani A.H. Perception of general pediatricians in Riyadh towards vaccination of patients with congenital heart diseases. J Family Med Prim Care. 2020;9(4):1878-1884. Published 2020 Apr 30. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_1175_19
77. Anderson R., Nel J.G., Feldman C. Multifaceted Role of Pneumolysin in the Pathogenesis of Myocardial Injury in Community-Acquired Pneumonia. International Journal of Molecular Sciences. 2018; 19(4):1147. https://doi.org/10.3390/ijms19041147
78. André-Fouët X., Ginon, I., Thivolet S. Diagnostic de l'insuffisance cardiaque systolique [Diagnosis of systolic heart failure]. La Revue du praticien, 2020, 52(15), 1644–1649.
79. Andrew T., Rosch Jason W., Tuomanen Elaine I. Pneumolysin: Pathogenesis and Therapeutic Target. Frontiers in Microbiology.11(2020). URL=https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2020.01543. DOI=10.3389/fmicb.2020.01543
80. Arfaras-Melainis A., Polyzogopoulou E., Triposkiadis F. et al. Heart failure and sepsis: practical recommendations for the optimal management. Heart Fail Rev. 2020;25(2):183-194. doi:10.1007/s10741-019-09816-y

81. Bhatt A.S., DeVore A.D., Hernandez A.F., Mentz R.J. Can Vaccinations Improve Heart Failure Outcomes? Contemporary Data and Future Directions. JACC Heart Fail. 2017;5(3):194-203. doi:10.1016/j.jchf.2016.12.007
82. Burstein D.S., Shamszad P., Dai D. et al. Significant mortality, morbidity and resource utilization associated with advanced heart failure in congenital heart disease in children and young adults. Am Heart J. 2019;209:9-19. doi:10.1016/j.ahj.2018.11.010
83. Castald B., Cuppini E., Fumanelli J. et al. "Chronic Heart Failure in Children: State of the Art and New Perspectives." Journal of clinical medicine vol. 12,7 2611. 30 Mar. 2023, doi:10.3390/jcm12072611
84. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States: official cite – URL: https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html
85. Centers for Disease Control and Prevention. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases : official cite- URL: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt11-pneumo.html
86. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Disease: official cite-URL:https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/recommendations.html
87. Centers for Disease Control and Prevention: official cite – URL: https://www.cdc.gov/pneumococcal/php/surveillance/index.html
88. Chang Y.C., Chou Y.J., Liu J.Y. et al. Additive benefits of pneumococcal and influenza vaccines among elderly persons aged 75 years or older in Taiwan--a representative population-based comparative study. J Infect. 2012; 65(3): 231–238, doi: 10.1016/j.jinf.2012.04.014, indexed in Pubmed: 22561486.
89. Combs D., Skrepnek G., Seckeler M.D., Barber B.J., Morgan W.J., Parthasarathy S. Sleep-Disordered Breathing is Associated With Increased Mortality in Hospitalized Infants With Congenital Heart Disease. J Clin Sleep Med. 2018;14(9):1551-1558. Published 2018 Sep 15. doi:10.5664/jcsm.7334
90. Corrales-Medina V.F., Suh K.N., Rose G., Chirinos J.A., Doucette S. et al. Cardiac Complications in Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Systematic

Review and Meta-Analysis of Observational Studies. PLoS Med. 2011. 8(6): e1001048. doi:10.1371/journal.pmed.1001048

91. Daniel M. Musher, Adriana M. Rueda, Anjum S. Kaka, Sulaiman M. Mapara, The Association between Pneumococcal Pneumonia and Acute Cardiac Events, Clinical Infectious Diseases, Volume 45, Issue 2, 15 July 2007, Pages 158–165, https://doi.org/10.1086/518849
92. Das B.B. Current State of Pediatric Heart Failure. Children (Basel). 2018;5(7):88. Published 2018 Jun 28. doi:10.3390/children5070088
93. Daurach M., Michel-Behnke I. Respiratory Syncytial Virus Infections among Children with Congenital Heart Disease. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in the Young, IntechOpen. 2019. Crossref, doi:10.5772/intechopen.85552.
94. Diller G.P., Enders D., Lammers A.E. et al. Mortality and morbidity in patients with congenital heart disease hospitalised for viral pneumonia. Heart. 2021; 107(13):1069-1076. Published 2021 Jun 11. doi:10.1136/heartjnl-2020-317706
95. Domachowske J., Madhi S.A., Simões E.A.F. et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. N Engl J Med. 2022; 386(9):892-894. doi:10.1056/NEJMc2112186
96. Dorothy L. Moore. Essentials of paediatric infection control, Paediatrics & Child Health, Volume 6, Issue 8, October 2001. 571–579, https://doi.org/10.1093/pch/6.8.571
97. Eurich D.T., Johnstone J.J., Minhas-Sandhu J.K. et al. Pneumococcal vaccination and risk of acute coronary syndromes in patients with pneumonia: population-based cohort study. Heart. 2012; 98(14): 1072–1077, doi: 10.1136/heartjnl-2012-301743, indexed in Pubmed: 22739637.
98. Fathima P., Gidding H.F., McIntyre P.B. et al. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine against hospital admissions for pneumonia in Australian children: a retrospective, population-based, record-linked cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2019;3(10):713-724. doi:10.1016/S2352-4642(19)30249-4

99. Feldman C., Anderson R. Recent advances in the epidemiology and prevention of Streptococcus pneumoniae infections. F1000Res. 2020; 9: F1000 Faculty Rev-338. Published 2020 May 7. doi:10.12688/f1000research.22341.1
100. Filippo C. Hot topics in congenital heart disease: tetralogy of Fallot, Ross operation, immunodeficiency, cardiac arrest, and end-stage heart failure, European Heart Journal, Volume 44, Issue 34, 7 September 2023, Pages 3201–3204, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad549
101. Fukuta H. et al. “Influenza vaccination in patients with heart failure: A protocol for meta-analysis of randomized controlled trials.” Medicine vol. 101,6 (2022): e28844. doi:10.1097/MD.0000000000028844
102. García-Zamora S., Pulido L. Vaccines in cardiology, an underutilized strategy to reduce the residual cardiovascular risk. Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2024 Mar 19;5(1):29-39. doi: 10.47487/apcyccv.v5i1.349
103. Garout, Wallaa Sr. The Successful Management of Gangrenous Pneumococcal Infection in an Infant With Polysplenia Syndrome. Cureus vol. 15, 7 e41390. 5 Jul. 2023, doi:10.7759/cureus.41390
104. GBD 2019 Under-5 Mortality Collaborators. Global, regional, and national progress towards Sustainable Development Goal 3.2 for neonatal and child health: all-cause and cause-specific mortality findings from the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet (London, England) vol. 398,10303 (2021): 870-905. doi:10.1016/S0140-6736(21)01207-1
105. Geng S., Mullany D., Fraser J.F. Takotsubo cardiomyopathy associated with sepsis due to Streptococcus pneumoniae pneumonia. Crit Care Resusc. 2008; 10(3):231-234. 106
106. Girerd N., Chapet N., Roubille C. et al. Vaccination for Respiratory Infections in Patients with Heart Failure. J Clin Med. 2021;10(19):4311. Published 2021 Sep 22. doi:10.3390/jcm10194311
107. Granbom E., Fernlund E., Sunnegardh J., Lundell B., Naumburg E. Respiratory Tract Infection and Risk of Hospitalization in Children with Congenital Heart Defects

During Season and Off-Season: A Swedish National Study. Pediatr. Cardiol. 2016 Aug;37(6):1098-105.

108. Gudbjartsson T. et al. New-onset postoperative atrial fibrillation after heart surgery. Acta anaesthesiologica Scandinavica vol. 64,2 (2020): 145-155. doi:10.1111/aas.13507
109. Harris J.G., Harris L.A., Olarte L. et al. Improving Pneumococcal Vaccination Rates in High-risk Children in Specialty Clinics. Pediatrics. 2022;149(4):e2020031724
110. Hays T., Hernan R., Disco M. et al. Implementation of Rapid Genome Sequencing for Critically Ill Infants With Complex Congenital Heart Disease. Circ Genom Precis Med. 2023;16(5):415-420. doi:10.1161/CIRCGEN.122.004050
111. Heart Failure Society of America, Lindenfeld J., Albert N.M. et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail. 2010;16(6):e1-e194. doi:10.1016/j.cardfail.2010.04.004
112. Janssen L., Heron M., Murk J., Leenders A., Rijkers G. and de Vries E. Focusing on Good Responders to Pneumococc al Polysaccharide Vaccination in General Hospital Patients Suspected for Immunodeficiency. A Decision Tree Based on the 23-Valent Pneumococcal IgG Assay. Frontiers in Immunology, 2019.10, 2496
113. Janssen, W., Bloem, A., Vellekoop, P., Driessen, G., Boes, M. and van Montfrans, J. Measurement of Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Responses for Immunodeficiency Diagnostics: Combined IgG Responses Compared to Serotype Specific IgG Responses. Journal of Clinical Immunology, 2013. 34(1), pp.3-6.
114. Jat N.K., Bhagwani D.K., Bhutani N., Sharma U., Sharma R., Gupta R. Assessment of the prevalence of congenital heart disease in children with pneumonia in tertiary care hospital: A cross-sectional study. Ann Med Surg (Lond). 2021;73:103111. Published 2021 Nov 23. doi:10.1016/j.amsu.2021.103111
115. Jones T.W., Smith S.E., Van Tuyl J.S., Newsome A.S. Sepsis With Preexisting Heart Failure: Management of Confounding Clinical Features. J Intensive Care Med. 2021;36(9):989-1012. doi:10.1177/0885066620928299

116. Kantor P.F., Lougheed J., Dancea A. et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. Can J Cardiol. 2013;29(12):1535-1552. doi:10.1016/j.cjca.2013.08.008
117. Kenig, A., Oster, Y., Cohen-Poradosu, R. et al. Characteristics of endovascular pneumococcal infections; a decade of nationwide surveillance study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 41, 1365–1370. 2022. https://doi.org/10.1007/s10096-022-04500-w
118. King, M., Kingery, J., Casey, B. Diagnosis and evaluation of heart failure. American family physician, 2022, 85(12), 1161–1168
119. Launay E., Le Guen C.G. Antibiotic prescription in paediatric emergency departments: fear and reason. Lancet Infect Dis. 2019;19(4):341-342. doi:10.1016/S1473-3099(18)30727-8
120. Laurence B. Givner, Edward O. Mason, Tina Q. Tan, William J. Barson, Gordon E. Schutze, Ellen R. Wald, John S. Bradley, Jill Hoffman, Ram Yogev, Sheldon L. Kaplan, Pneumococcal Endocarditis in Children, Clinical Infectious Diseases, Volume 38, Issue 9, 1 May 2004, Pages 1273–1278, https://doi.org/10.1086/383323
121. Lava S.A.G., Zollinger C., Chehade H., Schaffner D., Sekarski N., Di Bernardo S. Diuretics in pediatrics. Eur J Pediatr. 2023;182(5):2077-2088. doi:10.1007/s00431-022-04768-2
122. Manabu Takanashi, Takashi Honda, Eri Mineo, Atushi Kitagawa, et al. Abstract 16288: Analysis of Immunological Function of Infants With Congenital Heart Disease After Cardiopulmonary Bypass Surgery: Evaluation of the Optimum Timing for Vaccination. Circulation, Wolters Kluwer Health, Inc. Nov 26, 2013
123. Masarone D., Valente F., Rubino M. et al. Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management. Pediatr Neonatol. 2017;58(4):303-312. doi:10.1016/j.pedneo.2017.01.001
124. Mathur S., Fuchs A., Bielicki J., Van Den Anker J., Sharland M. Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review. Paediatr Int Child Health. 2018;38(sup1):S66-S75. doi:10.1080/20469047.2017.1409455

125. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [published correction appears in Eur Heart J. 2013 Jan;34(2):158]. Eur Heart J. 2012;33(14):1787-1847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104
126. Meng Y., Zhuge W., Huang H., Zhang T., Ge X. The effects of early exercise on cardiac rehabilitation-related outcome in acute heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. Int J Nurs Stud. 2022; 130: 104237. doi:10.1016/j.ijnurstu.2022.104237
127. Monda E., Lioncino M., Pacileo R. et al. Advanced Heart Failure in Special Population-Pediatric Age. Heart Fail Clin. 2021;17(4):673-683. doi:10.1016/j.hfc.2021.05.011 57
128. Moons P., Fieuws S., Vandermeulen C. et al. Influenza Vaccination in Patients With Congenital Heart Disease in the Pre-COVID-19 Era: Coverage Rate, Patient Characteristics, and Outcomes. Can J Cardiol. 2021; 37(9):1472-1479. doi:10.1016/j.cjca.2021.04.010
129. Nimdet K. and Techakehakij W. Congestive heart failure in children with pneumonia and respiratory failure. Pediatrics International, 2017. 59: 258-264
130. Nora M. E., Murni I., Nugroho S., Noormanto N. Predictors of Heart Failure in Children With Congenital Heart Disease. Paediatrica Indonesiana, Vol. 62, no. 6, Dec. 2022, pp. 390-5, doi:10.14238/pi62.6.2022.390-5
131. Northway T., Langley J.M., Skippen P. Health Care–Associated Infection in the Pediatric Intensive Care Unit: Epidemiology and Control—Keeping Patients Safe. Pediatric Critical Care. 2011; 1349-1363. doi:10.1016/B978-0-323-07307-3.10097-7
132. Owens R.C. QT Prolongation with Antimicrobial Agents. Drugs 64, 1091–1124 (2004). https://doi.org/10.2165/00003495-200464100-00005

133. Pelton S.I., Shea K.M., Farkouh R.A. et al. Rates of pneumonia among children and adults with chronic medical conditions in Germany. BMC Infect Dis. 2015; 15: 470. Published 2015 Oct 30. doi:10.1186/s12879-015-1162-y
134. Pongiglione G., Possidoni A., di Luzio Paparatti U. et al. Incidence of Respiratory Disease During the First Two Years of Life in Children with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease in Italy: A Retrospective Study. Pediatr Cardiol. 2016; 37(8):1581-1589. doi:10.1007/s00246-016-1473-9
135. Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E. et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021; 143(21):e984-e1010. doi:10.1161/CIR.0000000000000973
136. Price J.F. Congestive Heart Failure in Children. Pediatr Rev. 2019; 40(2):60-70. doi:10.1542/pir.2016-0168
137. Reingold E.L.B., Bennion M., Meyer M.N. Immunizations in Children With Chronic Diseases: A State of the Science Review With Implications for Practice Change. J Pediatr Health Care. 2022 Jul-Aug;36(4):368-375. doi: 10.1016/j.pedhc.2021.11.001. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35120778.
138. Salzer U., Müller A., Zhou Q., Nieters A., Grundmann S., Wehr C. Susceptibility to infections and adaptive immunity in adults with heart failure. ESC Heart Fail. 2022; 9(2):1195-1205. doi:10.1002/ehf2.13793
139. Shaddy R.E., George A.T., Jaecklin T. et al. Systematic Literature Review on the Incidence and Prevalence of Heart Failure in Children and Adolescents. Pediatr Cardiol. 2018; 39(3):415-436. doi:10.1007/s00246-017-1787-2
140. Shahid A.S.M.S.B., Alam T., Ackhter M.M. et al. Factors Associated with Congenital Heart Disease in Severely Malnourished Children under Five and Their Outcomes at an Urban Hospital, Bangladesh. Children (Basel). 2021; 9(1):1. Published 2021 Dec 21. doi:10.3390/children9010001
141. Sharif J.M., Raja Shahardin R.Z., Sockalingam G. Pattern of antibiotic prophylaxis practice for dental procedures in children with congenital heart disease. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2020; 38(2):126-131. doi:10.4103/JISPPD.JISPPD_235_18

142. Shenoy A.T., Beno S.M., Brissac T., Bell J.W., Novak L. et al. Severity and properties of cardiac damage caused by Streptococcus pneumoniae are strain dependent. 2018. PLOS ONE 13(9): e0204032. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204032
143. Sherwood E., Vergnano S., Kakuchi I. et al. Invasive group A streptococcal disease in pregnant women and young children: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2022; 22(7):1076-1088. doi:10.1016/S1473-3099(21)00672-1
144. Shivamadhu S., Jalal A.M., Sandhu A.S. et al. Immunizing hearts: exploring the vaccination frontier in heart failure management. Ann Med Surg (Lond). 2023; 86(1):300-307. Published 2023 Nov 7. doi:10.1097/MS9.0000000000001486
145. Singampalli K.L., Jui E., Shani K. et al. Congenital Heart Disease: An Immunological Perspective. Front Cardiovasc Med. 2021;8:701375. Published 2021 Aug 9. doi:10.3389/fcvm.2021.701375
146. Solórzano-Santos F., Espinoza-García L., Aguilar-Martínez G., Beirana-Palencia L., Echániz-Avilés G., Miranda-Novales G. Pneumococcal Conjugate Vaccine and Pneumonia Prevention in Children with Congenital Heart Disease. Rev Invest Clin. 2017; 69(5):270-273. doi:10.24875/ric.17002241
147. Song J., Choi S., Jeong S. et al. Protective effect of vaccination on the risk of cardiovascular disease after SARS-CoV-2 infection. Clin Res Cardiol 113, 235–245 2024. https://doi.org/10.1007/s00392-023-02271-8
148. Stefaan J. Vandecasteele, Sara Ombelet, Sophie Blumental, Willy E. Peetermans, The ABC of pneumococcal infections and vaccination in patients with chronic kidney disease, Clinical Kidney Journal, Volume 8, Issue 3, June 2015, Pages 318–324, https://doi.org/10.1093/ckj/sfv030
149. Su Z., Zou Z., Hay S.I. et al. Global, regional, and national time trends in mortality for congenital heart disease, 1990-2019: An age-period-cohort analysis for the Global Burden of Disease 2019 study. EClinicalMedicine. 2022;43:101249. Published 2022 Jan 11. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101249
150. Takanashi M., Ogata S., Honda T. et al. Timing of Haemophilus influenzae type b vaccination after cardiac surgery. Pediatr Int. 2016; 58(8):691-697. doi:10.1111/ped.12899

151. Thadchanamoorthy V., Dayasiri K. Review on Pneumococcal Infection in Children. Cureus. 2021;13(5):e14913. Published 2021 May 9. doi:10.7759/cureus.14913
152. Thong B.Y., Pawankar R., Park H.S., Abdul Latiff A.H. Evaluating immune responses to pneumococcal vaccines. Asia Pac Allergy. 2023;13(3):127-131. doi:10.5415/apallergy.0000000000000114
153. Torres A. et al. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. Thorax vol. 70, 10 (2015): 984-9. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-206780
154. Trusinska D. BSc; Zin, Si Thu; Sandoval E. Homaira N. PhD; Shi T. PhD. Risk Factors for Poor Outcomes in Children Hospitalized With Virus-associated Acute Lower Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. The Pediatric Infectious Disease Journal 43(5):p 467-476, May 2024. | DOI: 10.1097/INF.0000000000004258
155. Valera M., Scolfaro C., Cappello N. et al. Nosocomial infections in pediatric cardiac surgery, Italy. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001; 22(12):771-775. doi:10.1086/501861
156. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2021; 143(8):e254-e743. doi:10.1161/CIR.0000000000000950
157. Vlachopoulos C.V., Terentes-Printzios D.G., Aznaouridis K.A. et al. Association between pneumococcal vaccination and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Eur J Prev Cardiol. 2015; 22(9): 1185–1199, doi: 10.1177/2047487314549512, indexed in Pubmed: 25252595.
158. Wang P.Y., Tseng W.C., Wu E.T. et al. The implications of airway anomalies on children with congenital heart disease and bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(4):1194-1200. doi:10.1002/ppul.26320
159. Watanabe K., Shih R. Update of Pediatric Heart Failure. Pediatr Clin North Am. 2020;67(5):889-901. doi:10.1016/j.pcl.2020.06.004

160. Weisert M., Su J.A., Menteer J., Shaddy R.E., Kantor P.F. Drug Treatment of Heart Failure in Children: Gaps and Opportunities. Paediatr Drugs. 2022;24(2):121-136. doi:10.1007/s40272-021-00485-9
161. World Health Organization. Antibiotic Resistance: official cite – URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance)
162. World Health Organization. Immunization data: official cite – URL: https://immunizationdata.who.int
163. World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals: official cite – URL:https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and biologicals/diseases/pneumonia
164. World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 927, Annex 2. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. 2005. https://www.who.int/publications/m/item/pneumococcal-conjugate-vaccines-annex3-trs-977
165. World Health Organization: official cite – URL: https://www.who.int/initiatives/gap-f/our-portfolio/antibiotics
166. World Health Organization: official cite – URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia
167. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):e147-e239. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019
168. Zahid M., Singla I., Good C.B. et al. Associations between pneumococcal vaccination and adverse outcomes in patients with suspected acute coronary syndrome. Advances in Infectious Diseases. 2012; 02(04): 122–134, doi: 10.4236/aid.2012.24021.
169. Zeng X. Prediction of complications after paediatric cardiac surgery. European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery vol. 57, 2. 2020: 350-358. doi:10.1093/ejcts/ezz198

170. Zhou X.Y., Yao M., Qi J.G., Qi Z.N., Liang W.L. Vaccination in children with congenital heart disease: an observational study in a Beijing hospital. Pediatr Res. 2023 Jun;93(7):2061-2066. doi: 10.1038/s41390-022-02344-w. Epub 2022 Oct 28
171. Zubair A., Mallory T., Aye M., Timothy C. T., Ole F., C. Raina M. The impact of COVID-19 and COVID vaccination on cardiovascular outcomes, European Heart Journal Supplements, Volume 25, Issue SupplementA, February 2023, Pages A42–A49, https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac123
172. Zurita-Cruz J.N., Gutierrez-Gonzalez A., Manuel-Apolinar L. et al. Hospitalizations for viral respiratory infections in children under 2 years of age: epidemiology and in-hospital complications. BMC Pediatr. 2020; 20(1):285.doi:10.1186/s12887-020-02186-7

ПРИЛОЖЕНИЕ №1

Опрос родителей о вакцинации ребёнка против пневмококковой инфекции

1. Обслуживание ребенка:

- В поликлинике ☐ ⇨ № поликлиники - ☐ ☐
- Частный врач ☐
- В рамках ДМС (частный медицинский центр) ☐

Название центра ☐

- Округ Москвы - ☐ Город ☐

2. Образование родителей:

- Среднее ☐
- Среднее специальное ☐
- Высшее ☐

3. Возраст ребенка

☐ лет ☐ мес

4. Вакцинация ребёнка против пневмококковой инфекции:

- Привит ☐ - Не привит ☐

5. Причина отсутствия вакцинации против пневмококковой инфекции:

- Личный отказ родителей ☐
- Мед. отвод ☐

⇨ Диагноз ☐

- Устный совет врача ☐
- Не информировали ☐

Переверните страничку, пожалуйста!

К сведению: вакцинация против пневмококковой инфекции проводится с 2014 г. дважды в 2 и 4.5 мес, ревакцинация в 1 г 3 мес – 1 г 5 мес
На 2-м году жизни – дважды с интервалом 2 мес, однократно после 2-летнего возраста.

6. Кто впервые рекомендовал вакцинацию против пневмококковой инфекции:

- Участковый педиатр ☐
- Врач НМИЦ здоровья детей ☐
- Другое ☐

7. В каком учреждении впервые ребёнок был привит против пневмококковой инфекции:

- В поликлинике ☐
- В НМИЦ здоровья детей ☐
- Другое ☐

8. Был ли ребёнок привит на первом году жизни против пневмококковой инфекции:

- Да ☐
- Нет ☐

9. В каком возрасте и чем впервые привит против пневмококковой инфекции?

Пневмо 23 или

☐ лет ☐ мес Превенар 13 ☐ Пневмовакс 23 ☐

10 Первая вакцинация против пневмококковой инфекции проводилась одновременно с АКДС-вакциной:

- Да ☐
- Нет ☐

11. Проведена ли РЕВАКЦИНАЦИЯ на втором году жизни, если первые 2 вакцинации сделаны до 12 мес. жизни:

- Да ☐
- Нет ☐



СПАСИБО ЗА ВАШУ ПОМОЩЬ НАМ В НАШЕЙ РАБОТЕ!!!