

Противопневмококковая иммунизация у детей раннего возраста с хронической сердечной недостаточностью

М.К. Курдуп, А.П. Фисенко, И.В. Давыдова ✉, А.А. Жужула, Н.М. Алябьева, Е.Н. Басаргина

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить охват, эффективность и переносимость вакцинации против пневмококковой инфекции у детей раннего возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися хронической сердечной недостаточностью.

Дизайн: ретро- и проспективное рандомизированное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 250 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 5 лет с диагностированной хронической сердечной недостаточностью на фоне кардиомиопатии или врожденного порока сердца. В рамках профильного лабораторно-инструментального обследования у всех детей оценивали уровни специфических иммуноглобулинов (Ig) 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) с помощью тест-системы VaccZyme Anti-PCP IgG. При консультировании пациентов и составлении графика вакцинации проведен анализ охвата профилактическими прививками против пневмококковой инфекции и причин длительных медицинских отводов или отказов. На фоне стабильного состояния по основному заболеванию, при отсутствии противопоказаний и наличии согласия родителя пациенты вакцинированы 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ13).

Результаты. При анкетировании родителей пациентов выявлено, что до момента госпитализации в отделение минимум 1 дозу вакцины против пневмококка получили всего 97 (38,8%) пациентов, в то время как оставшиеся 153 (61,2%) привиты не были. Во время госпитализации 65 (42,5%) из 153 невакцинированных пациентов в возрасте до 5 лет, не имевшие ни одной прививки от пневмококка, получили первую дозу (V1) ПКВ13; из 97 вакцинированных детей 20 (20,6%) получили вторую дозу, 18 (18,6%) — ревакцинацию от пневмококка. Определена значимая разница в уровнях антител к *Streptococcus pneumoniae* между группой пациентов, получивших полный курс иммунизации согласно возрасту, и группой невакцинированных детей: $108,1 \pm 58,4$ против $12,14 \pm 7,8$ мг/л ($p < 0,05$). У детей с незавершенным курсом вакцинации уровни специфических IgG к серотипам пневмококка оказались более низкими. В группах детей, получивших всего одну дозу вакцины на первом или втором году жизни, они составили $42,2 \pm 11,7$ и $40,2 \pm 16,2$ мг/л соответственно. Дети, получившие минимум две дозы вакцины без ревакцинации (старт до 12 месяцев), имели относительно более высокий уровень — $68,2 \pm 6,3$ мг/л. Но, несмотря на четкую тенденцию, значимой разницы между указанными группами в нашем исследовании не было. В поствакцинальном периоде у обследованных детей не зафиксировано ни одного серьезного осложнения.

Заключение. Вакцинация против пневмококковой инфекции у детей с хронической сердечной недостаточностью эффективна, безопасна и должна проводиться в сроки, максимально приближенные к графику национального календаря профилактических прививок, с ограниченным набором противопоказаний.

Ключевые слова: вакцинация, 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина, иммуноглобулин G, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: 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

Pneumococcal Immunization in Young Children with Chronic Heart Failure

M.K. Kurdup, A.P. Fisenko, I.V. Davydova ✉, A.A. Zhuzhula, N.M. Alyabieva, E.N. Basargina

National Medical Research Center for Children's Health; 2 Lomonosov Ave., build. 1, Moscow, Russian Federation 119296

ABSTRACT

Aim: To determine the coverage, efficacy and tolerability of pneumococcal vaccination in young children with cardiovascular disease associated with chronic heart failure.

Design: Retro- and prospective randomized comparative study.

Materials and methods. The study included 250 patients at the age of 2 months to 5 years with confirmed chronic cardiac failure caused by cardiomyopathy or congenital heart disorder. Within the scope of a specialised laboratory and instrumental examination, all children underwent an assessment of specific immunoglobulin (Ig) levels to the most common pneumococcal serotypes (1-5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F) using VaccZyme Anti-PCP IgG test system. During consultations and vaccination schedule development, pneumococcal vaccination coverage and the reasons for long-term medical exemptions or refusals were analysed. Provided the primary disease was stable, there were no contraindications and a parent gave their consent, patients were vaccinated with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13).

Results. When questioning the parents of patients, it was revealed that before admission to the department, only 97 (38.8%) patients received at least 1 dose of pneumococcal vaccine, while the remaining 153 (61.2%) were not vaccinated. During hospitalization, 65 (42.5%) of 153 unvaccinated patients under 5 years of age who had not received a single pneumococcal vaccine received the first dose (V1) of PCV13; of 97 children vaccinated, 20 (20.6%) received a second dose, 18 (18.6%) — pneumococcal booster. There was a significant difference in the levels of antibodies to *Streptococcus pneumoniae* between the group of patients who received a full course

✉ Давыдова Ирина Владимировна / Davydova, I.V. — E-mail: davydova@nczd.ru



of immunization according to age and the group of unvaccinated children: 108.1 ± 58.4 vs. 12.14 ± 7.8 mg/l ($p < 0.05$). In children with an incomplete course of vaccination, the levels of specific IgG to pneumococcal serotypes were lower. In groups of children who received only one dose of the vaccine in the first or second year of life, they amounted to 42.2 ± 11.7 and 40.2 ± 16.2 mg/l, respectively. Children who received at least two doses of vaccine without revaccination (starting before 12 months) had a relatively higher level of 68.2 ± 6.3 mg/L. But, despite a clear trend, there was no significant difference between these groups in our study. In the post-vaccination period, no serious complications were recorded in the examined children.

Conclusion. Vaccination against pneumococcal infection in children with chronic heart failure is effective, safe and should be carried out as close as possible to the schedule of the national vaccination calendar, with a limited set of contraindications.

Keywords: vaccination, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, immunoglobulin G, chronic heart failure.

For citation: Kurdup M.K., Fisenko A.P., Davydova I.V., Zhuzhula A.A., Alyabieva N.M., Basargina E.N. Pneumococcal immunization in young children with chronic heart failure. Doctor.Ru. 2023;22(3):15–21. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-15-21

ВВЕДЕНИЕ

Пневмококковая инфекция — одна из самых частых бактериальных инфекций во всем мире. От заболеваний, вызванных пневмококком, умирает около 1,5 млн человек в мире за год, из которых половина — это дети первых 5 лет жизни [1].

Возбудитель *Streptococcus pneumoniae* — грамположительный, инкапсулированный анаэроб, главный фактор вирулентности которого — полисахаридная капсула, на основе ее вариаций в настоящее время идентифицированы более 100 серотипов пневмококков. Капсула позволяет возбудителю уклоняться от иммунного ответа хозяина и снижает эффективность антибактериальной терапии. Серотипы отличаются географическим распространением, локализацией инфекционного процесса, циркуляцией среди взрослого или детского населения, инвазивным потенциалом, риском летальных исходов и т. п.

Как правило, инфекционный процесс вызывают около 20 из известных серотипов. Определены серотипы, которые, например, чаще встречаются у детей при колонизации носоглотки или чаще вызывают средний отит, пневмонию, менингит [2, 3].

Говоря о таких инвазивных формах пневмококковой инфекции, как пневмония, бактериемия, менингит, эндокардит, перитонит, стоит вспомнить о доказанной кардиотоксичности этого возбудителя. Многие исследования рассматривают пневмококковую инфекцию как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе сердечной недостаточности и сердечной аритмии. Показана более высокая смертность кардиологических больных с пневмококковой пневмонией. Пневмококки могут проникать в сердце и образовывать микропоражения, тем самым нарушая проведение электрических импульсов и сократительную функцию кардиомиоцитов. Пневмококк закрепляется в миокарде, не вызывая иммунного ответа, размножаясь во внутриклеточных везикулах и образуя биопленки [4].

Пневмококковый токсин повышает жесткость артериальной стенки, увеличивая значения пульсового и центрального артериального давления, что, в свою очередь, меняет уровень общего сосудистого сопротивления, усиливает потребность миокарда в кислороде. Развивающаяся гипоксемия повышает общее легочное сосудистое сопротивление и приводит к росту преднагрузки на миокард, а это способствует снижению сократительной способности правых отделов сердца. Тахикардия, развивающаяся на фоне пневмонии, сокращает продолжительность диастолы, что увеличивает риски фибрилляционной активности скомпрометированного миокарда.

В одном из исследований, посвященном взрослым пациентам с сердечно-сосудистой патологией, в рамках стационарного лечения показано, что сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) и пневмонии повышало риск летального исхода почти в 5 раз [5].

Даже при своевременной диагностике пневмококковой инфекции и назначенной антибактериальной терапии осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы могут возникать, например, в результате использования самих лекарств. Так, некоторые β-лактамы антибиотики могут осложнить течение ХСН из-за увеличения уровня натрия плазмы, макролиды способны вызвать сердечные аритмии, удлиняя интервал QT.

Проблема реализации профилактических мероприятий против пневмококковой инфекции среди пациентов с хроническими заболеваниями обсуждается разными специалистами в течение длительного времени. Для взрослых пациентов в клинические рекомендации по сердечной недостаточности уже включены пункты по обязательной иммунопрофилактике пневмококковой инфекции [6].

В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России вопросы вакцинопрофилактики детей из групп риска всегда занимали важное место в научно-исследовательской сфере.

Особенности специфической иммунопрофилактики пневмококковой инфекции изучены на примере нефротического синдрома у детей, системного ювенильного идиопатического артрита. Такие дети относятся к группе риска тяжелого течения вакциноуправляемой инфекции, вызываемой *S. pneumoniae*, т. к. находятся в группе с низким охватом вакцинацией и при этом чаще контактируют с внутрибольничной флорой из-за регулярных госпитализаций.

Проведенные исследования показали, что иммунизация пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ) высокоэффективна и безопасна у иммунокомпрометированных пациентов с поражением суставов, их результаты позволяют преодолеть необоснованную предубежденность детских ревматологов против вакцинации детей с ювенильным ревматоидным артритом [7, 8].

Аналогичная ситуация сложилась и для детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы с ХСН. Таких пациентов, безусловно, тоже нужно отнести к группе риска тяжелого течения пневмококковой инфекции, у врачей отсутствует исчерпывающая информация о безопасности, эффективности и противопоказаниях к вакцинации детей с сердечной недостаточностью [9].

В отечественной и зарубежной литературе работы, посвященные эффективности и безопасности вакцинации против пневмококковой инфекции детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями и врожденными пороками сердца (ВПС), немногочисленны. В последнее время тема вакцинации данной категории больных становится все более актуальной.

Так, исследование охвата вакцинацией детей с ВПС в Нижегородской области выявило существенно более поздний старт вакцинации у оперированных детей на примере иммунизации против пневмококковой инфекции — защищенными оказались только 11,8%, вакцинация у них была отложена на 3 года и более [10].

Изучение иммунизации ПКВ недоношенных детей и детей с ВПС в Иркутске показало высокую эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в этой группе пациентов. В течение 1,5 года у привитых детей не зарегистрировано ни одного случая пневмонии, менингита, острого среднего отита, бронхообструктивного синдрома. Возникшие острые респираторные инфекции не требовали назначения антибактериальной терапии, в том числе и у детей, ранее получавших антибиотики более 8 раз в течение года [11].

Еще одно исследование когорты детей до 5 лет с ВПС с различными схемами вакцинации подтвердило эффективность как минимум двух доз ПКВ для снижения риска развития пневмонии — 26 случаев пневмонии в группе 196 вакцинированных детей против 51 случая пневмонии в группе 152 невакцинированных. Различий между пациентами, получившими две, три или четыре дозы, не было [12].

Для определения результативности иммунизации важен не только анализ охвата вакцинацией, но и показатели клинической и иммунологической эффективности вакцины. Для оценки иммунного ответа на вакцину проводится сравнение титров специфических антител в сыворотке крови пациентов непосредственно перед вакцинацией и в разные сроки после нее, а также сравнение этих результатов с уровнями антител у непривитых лиц [13].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, для ПКВ определена эквивалентность иммунного ответа по концентрации специфических антител иммуноглобулина G (IgG) $\geq 0,35$ мкг/мл. Однако данные об иммунологической эффективности (защитном титре антител) ПКВ у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы с сердечной недостаточностью отсутствуют или противоречивы.

Тринадцативалентная полисахаридная ПКВ (ПКВ13) включает до 90% серотипов, являющихся причиной инвазивных пневмококковых инфекций, в т. ч. устойчивых к лечению антибиотиками, демонстрирует эффективность в отношении назофарингеального носительства как серотипов, входящих в состав вакцины, так и некоторых других.

Дети с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися ХСН, по жизненным показаниям должны быть вакцинированы против вакциноуправляемых пневмотропных инфекций, в частности против пневмококка.

Согласно инструкции к ПКВ13, противопоказаниями являются:

- повышенная чувствительность при предшествующем введении препарата (в т. ч. анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- острые инфекционные или обострения хронических заболеваний.

Вакцинацию проводят после выздоровления и на фоне стабильного состояния по основному заболеванию.

В литературе имеются данные только по тактике вакцинации взрослых пациентов с болезнями сердечно-сосудистой системы. Таким больным рекомендуется проведение вакцинации в следующих случаях:

- в период ремиссии на фоне подобранной терапии;
- в случае прогрессирования заболевания вакцинацию ПКВ проводят через 2–4 недели после купирования обострения при достижении стабильных показателей гемодинамики;
- после осложненного инфаркта миокарда медицинский отвод от вакцинации на 28 дней;
- у пациентов с ХСН через 7 дней от момента окончания титрации диуретиков при стабильной массе тела;

- при дилатационной кардиомиопатии контроль гемодинамики 4 недели и вакцинация при стабильном состоянии [14].

Похожие рекомендации можно найти и для детей с ВПС и аритмиями — их прививают по достижении минимума гемодинамических нарушений, в том числе на фоне комбинированной медикаментозной терапии, в случае приобретенной кардиомиопатии — в период ремиссии. Специальных противопоказаний для этих пациентов не существует, напротив, существенные гемодинамические заболевания сердца и сосудов являются показаниями для вакцинации [15].

В Российской Федерации вакцинация против пневмококковой инфекции была включена в национальный календарь профилактических прививок в марте 2014 г. для всех детей начиная с возраста 2 месяца, с введением второй дозы вакцины в 4,5 месяца и ревакцинацией на втором году жизни — в 15 месяцев. При нарушении графика вакцинации детям с 7 до 12 месяцев вводятся 2 дозы с интервалом 4 недели и ревакцинацией на втором году жизни, детям 12–23 месяцев вводятся 2 дозы с интервалом 8 недель, детям 2 лет и старше — 1 доза однократно. Прерванный курс прививок не требует повторения предыдущих доз.

Однако, как демонстрируют результаты ранее приведенных исследований, несмотря на все предпосылки для как можно более широкого охвата профилактическими прививками детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, эта группа по-прежнему остается самой уязвимой в отношении одной из вакциноуправляемых инфекций, вызываемой *S. pneumoniae*.

Цель исследования: определить охват, эффективность и переносимость вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопровождающимися ХСН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2020–2022 гг. на базе отделения кардиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России исследованы эффективность и безопасность вакцинации у 250 пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися ХСН.

Ввиду высокой частоты бактерионосительства среди детей до 5 лет в исследуемую группу вошли дети от 2 месяцев до 5 лет [16, 17].

По нозологиям они распределились следующим образом:

- дети с ХСН на фоне кардиомиопатии (дилатационной, гипертрофической, неклассифицируемой, неуточненной) — 199 (80%);
- дети с ХСН на фоне ВПС — 51 (20%).

В рамках профильного лабораторно-инструментального обследования у всех детей оценивали уровни специфических иммуноглобулинов (Ig) 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) с помощью тест-системы VaccZyme Anti-PCP IgG.

При консультировании пациентов и составлении графика вакцинации проведен анализ охвата профилактическими прививками против пневмококковой инфекции и причин длительных медицинских отводов или отказов. На фоне стабильного состояния по основному заболеванию, при отсутствии противопоказаний и наличии согласия родителя дети вакцинированы ПКВ13.

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава

России, НИР «Целесообразность и безопасность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с кардиологической патологией, сопровождающейся сердечной недостаточностью», протокол № 3 от 25.03.2021 г. Законные представители подписывали согласие на участие детей в исследовании после ознакомления с информационным письмом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анкетировании родителей пациентов выявлено, что до момента госпитализации в отделение минимум 1 дозу вакцины против пневмококка получили всего 97 (38,8%) детей, в то время как оставшиеся 153 (61,2%) привиты не были.

Среди вакцинированных до 5-летнего возраста больше всего было пациентов с гипертрофической и неклассифицируемой кардиомиопатией.

Анализ результатов анкетирования показал, что дети с ВПС, диагностированными при рождении, с явлениями дыхательной и сердечной недостаточности в первые сутки жизни, с дилатационной кардиомиопатией и дебютом клинических проявлений сердечной недостаточности в грудном возрасте в 99% случаев имели продолжительный медицинский отвод от всех прививок на 1-м году жизни и далее.

В качестве причин, по которым вакцинация не была проведена, родители указывали в большинстве случаев на медицинский отвод по основному заболеванию — 95 (62%), в 43 случаях (28%) — на отсутствие какой-либо информации о подобной вакцине. Только у 15 детей (10%) родители приняли самостоятельное решение об отказе от вакцинации.

Во время госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России 65 (42,5%) из 153 невакцинированных пациентов в возрасте до 5 лет, не имевшие ни одной прививки от пневмококка, получили первую дозу (V1) ПКВ13; из 97 вакцинированных детей 20 (20,6%) получили вторую дозу, 18 (18,6%) — ревакцинацию от пневмококка. Средний возраст детей, получивших V1 ПКВ13, составил 32 месяца. Следует отметить, что данная вакцинация показана детям с 2-месячного возраста.

Все пациенты, вакцинированные в отделении кардиологии, проходили терапию основного заболевания — они принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β-блокаторы, сердечные гликозиды, петлевые диуретики, антиаритмические средства. Более 50% детей получали в комбинации 3 и более препарата.

Перед проведением вакцинации все дети, находясь в отделении, прошли стандартное обследование: электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ и т. д.

В соответствии с классификацией сердечной недостаточности у детей¹, ХСН степени 1 определена у 27 (10,8%), ХСН 2А — у 210 (84%), ХСН 2Б — у 13 (5,2%).

Контрольное обследование пациентов проводилось в разные интервалы времени — спустя 3–4 месяца, 6–9 месяцев и около 12 месяцев с момента проведения вакцинации — в зависимости от сроков повторной госпитализации.

По данным контрольного стандартного обследования, не выявлено ухудшение состояния больных, в том числе увеличение степени и функционального класса ХСН у детей после вакцинации (рис. 1).

При наблюдении за детьми, вакцинированными на базе нашего Центра, в первые 72 часа поствакцинального перио-

да не зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления. У 19 (25%) детей отмечался подъем температуры тела, у 32 (42%) была та или иная местная реакция слабой или умеренной степени выраженности (гиперемия, отек), у 25 (33%) вообще отсутствовали какие-либо проявления в поствакцинальном периоде.

До вакцинации все дети относились к группе часто болеющих. В течение 1-го года после вакцинации частота острых респираторных вирусных заболеваний у них снизилась в 2 раза. Острую пневмонию перенесли 2 ребенка, имеющие легочную гипертензию, из группы вакцинированных пациентов с кардиомиопатией.

Острый средний отит, менингит не зарегистрированы ни у одного ребенка за время наблюдения (рис. 2).

Рис. 1. Распределение детей по степени хронической сердечной недостаточности до и после вакцинации против пневмококковой инфекции

Fig. 1. Children distribution according to the chronic cardiac failure rate before and after pneumococcal vaccination

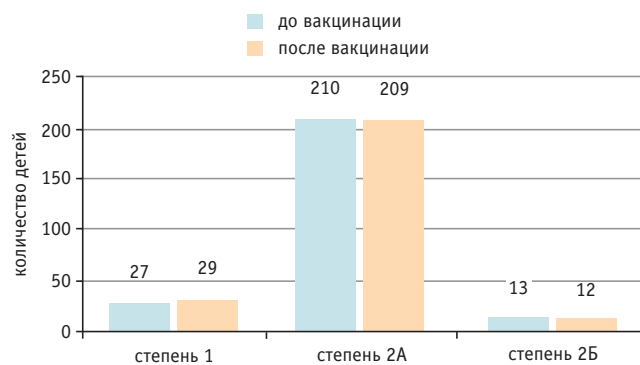


Рис. 2. Заболеваемость детей с хронической сердечной недостаточностью до и после вакцинации 13-валентной полисахаридной конъюгированной пневмококковой вакциной

Fig. 2. Morbidity of children with chronic cardiac failure before and after 13-valent pneumococcal conjugate vaccination



¹ Хроническая сердечная недостаточность у детей. МКБ-10: I50. Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России; 2016. 44 с.

Наибольший интерес представляли результаты обследования пациентов с хронической сердечно-сосудистой патологией, касающиеся иммунологической эффективности противопневмококковой вакцинации. Нами подтверждена значимая разница в уровнях антител к *S. pneumoniae* между детьми, получившими полный курс иммунизации согласно возрасту, и невакцинированными детьми: $108,1 \pm 58,4$ против $12,14 \pm 7,8$ мг/л ($p < 0,05$).

В соответствии с инструкцией к препарату ПКВ13 и согласно графику национального календаря профилактических прививок 2021 г., полный курс вакцинации определялся 1–2–3 дозами введенной вакцины в зависимости от возраста старта вакцинации.

У пациентов проведена оценка уровней специфических иммуноглобулинов к серотипам пневмококка с помощью тест-системы VaccZyme Anti-PCP IgG. Заявленный производителем порог чувствительности данной системы составлял 0,45 мг/л. Считаю важным отметить, что порог чувствительности — это рабочая характеристика тест-системы, не являющаяся ни показателем защитного уровня, ни критерием эффективности вакцинации.

С учетом высокой вероятности назофарингеального носительства и распространенности циркуляции различных серотипов *S. pneumoniae*, в том числе родственных вакцинальным, наличие некоторого небольшого количества специфических антител у детей до вакцинации стало ожидаемым результатом. Оценка иммунологической эффективности вакцинации проводилась путем сопоставления уровней антител у больных, прошедших полный курс вакцинации для своего возраста, у детей с неполным курсом и у непривитых. Уровни специфических IgG к серотипам пневмококка у них составили $12,14 \pm 7,8$, $45,6 \pm 28,9$ и $108,1 \pm 58,4$ мг/л соответственно.

Завершенный курс иммунизации предполагал:

- V1, V2 и RV для детей, начавших вакцинацию до 12 месяцев и получивших три дозы вакцины;
- V1 и V2 для детей, начавших вакцинацию с 12 до 24 месяцев и получивших две дозы вакцины;
- V1 для детей, начавших вакцинацию после 24 месяцев и получивших одну дозу вакцины.

Показатели антител у детей с завершенным курсом вакцинации значимо не различались в группах с разными сроками начала иммунизации: $104,4 \pm 52$ мг/л — старт на первом году жизни, $96,3 \pm 46,6$ мг/л — старт на втором году жизни, $123,6 \pm 42,9$ мг/л — старт вакцинации в 2 года и старше ($p > 0,05$).

Незавершенный курс иммунизации предполагал:

- V1 и V2 для детей, начавших вакцинацию до 12 месяцев и получивших две дозы вакцины;
- V1 для детей, начавших вакцинацию до 12 месяцев и получивших одну дозу вакцины;
- V1 для детей, начавших вакцинацию после 12 месяцев и получивших одну дозу вакцины.

У детей с незавершенным курсом вакцинации уровни специфических IgG к серотипам пневмококка оказались более низкими. В группах детей, получивших всего одну дозу вакцины на первом или втором году жизни, они составили $42,2 \pm 11,7$ и $40,2 \pm 16,2$ мг/л соответственно. Дети, получившие минимум две дозы вакцины без ревакцинации (старт до 12 месяцев), имели относительно более высокий уровень — $68,2 \pm 6,3$ мг/л. Но, несмотря на четкую тенденцию, значимой разницы между указанными группами в нашем исследовании не было, $p > 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате ретро- и проспективного исследования нами доказана безопасность проведенной вакцинации у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, осложненными ХСН.

Так, в исследуемой группе не зафиксировано ни одного серьезного поствакцинального осложнения, не выявлено увеличение степени и функционального класса ХСН у детей после проведения вакцинации.

Нами также показана иммунологическая эффективность вакцинации на основании значимого повышения уровня антител к *S. pneumoniae* в группе пациентов, получивших полный курс иммунизации согласно возрасту ($p < 0,05$).

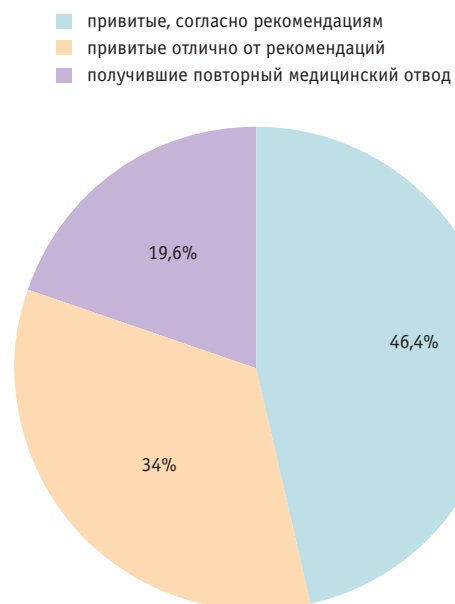
Важно отметить, что среди детей с ХСН, которые начали вакцинацию в нашем Центре и получили рекомендации продолжить ее, дальнейшую иммунизацию по месту жительства по рекомендованному графику индивидуальной иммунизации прошел только каждый второй ребенок.

Треть пациентов — 52 (34%) из 153 ранее не вакцинированных — при продолжении вакцинации получали всегда только одну вакцину вопреки рекомендованным комбинациям с другими вакцинами национального календаря профилактических прививок. Таким образом, эти пациенты еще больше отставали по срокам иммунизации от сверстников, и их «догоняющий» график, рассчитанный в среднем на 6 месяцев, удлинялся минимум в 2 раза (рис. 3).

К сожалению, существует сравнительно меньшая, но довольно значимая группа детей с ХСН, которые, несмотря на составленный график вакцинации и данные им рекомендации, вновь и вновь получали необоснованный медицинский отвод от профилактических прививок — 30 (19,6%)

Рис. 3. Продолжение вакцинации у детей с хронической сердечной недостаточностью по месту жительства, согласно полученным рекомендациям на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Fig. 3. Continued vaccination of children with chronic cardiac failure at the place of residence, according to recommendations from the National Medical Research Centre for Children's Health of the Ministry of Health of Russia



из 153 детей. Это подчеркивает необходимость продолжения санитарно-просветительской работы не только с родителями, но и с лечащими врачами детей на местах, поскольку есть значительные сложности в преодолении антивакцинальных убеждений в медицинской среде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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.

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. Вакцинация против пневмококковой инфекции у детей с ХСН эффективна, безопасна и должна проводиться в сроки, максимально приближенные к графику национального календаря профилактических прививок, с ограниченным набором противопоказаний.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Курдуп М.К. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, обследование и вакцинация пациентов, написание текста рукописи; Фисенко А.П. — разработка концепции исследования, утверждение рукописи для публикации; Давыдова И.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания; Алябьева Н.М., Жужула А.А. — проведение лабораторных исследований, их анализ и интерпретация, статистическая обработка; Басаргина Е.Н. — оценка клинических данных, организационная поддержка.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kurdup, M.K. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical processing of data, examination and vaccination of patients, writing the text of the manuscript; Fisenko, A.P. — conception of research, approval of the manuscript for publication; Davydova, I.V. — development of research design, verification of critical content; Alyabieva, N.M., Zhuzhula, A.A. — conducting laboratory studies, their analysis and interpretation, statistical processing; Basargina, E.N. — clinical evaluating, institutional support.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interests.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, НИР «Целесообразность и безопасность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с кардиологической патологией, сопровождающейся сердечной недостаточностью», протокол № 3 от 25.03.2021 г. Законные представители подписывали согласие на участие детей в исследовании после ознакомления с информационным письмом.

The study was approved by the Local Ethics Committee at the National Medical Research Centre for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Research "Feasibility and safety of pneumococcal vaccine in children with a cardiac pathology associated with cardiac failure", Minutes No. 3 dated 25 March 2021. Legal representatives of children signed an Informed Consent Form.

Благодарности / Acknowledgements

Авторы выражают благодарность за помощь в проведении исследования д. м. н. Е.Л. Семикиной и Н.Е. Ткаченко.

The authors would like to express gratitude to E.L. Semikina, Dr. Med. Sci., and N.E. Tkachenko for their contribution to the clinical study.

Об авторах / About the authors

Курдуп Мария Константиновна / Kurdup, M.K. — врач-педиатр, младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и аллергологии Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4281-1003. <http://orcid.org/0000-0003-4901-8159>. E-mail: mariya.kurdup@gmail.com

Фисенко Андрей Петрович / Fisenko, A.P. — д. м. н., профессор, директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4397-6291. <http://orcid.org/0000-0001-8586-7946>. E-mail: director@nczd.ru

Давыдова Ирина Владимировна / Davydova, I.V. — д. м. н., врач-пульмонолог, главный научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и аллергологии Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2019-6368. <http://orcid.org/0000-0002-7780-6737>. E-mail: davydova@nczd.ru

Жужула Анастасия Андреевна / Zhuzhula, A.A. — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8783-9571. <https://orcid.org/0000-0002-6292-7229>. E-mail: zhuzhula.aa@nczd.ru

Алябьева Наталья Михайловна / Alyabieva, N.M. — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8775-4044. <https://orcid.org/0000-0001-9365-9143>. E-mail: aliabeva.nm@nczd.ru


Басаргина Елена Николаевна / Basargina, E.N. — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста, заведующая кардиологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5302-0767. <http://orcid.org/0000-0002-0144-2885>. E-mail: basargina@nczd.ru

Басаргина Елена Николаевна / Basargina, E.N. — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста, заведующая кардиологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5302-0767. <http://orcid.org/0000-0002-0144-2885>. E-mail: basargina@nczd.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Брико Н.И., Коршунов В.А., Ломоносов К.С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. Вестник Российской академии медицинских наук. 2021;76(1):28–42. Briko N.I., Korshunov V.A., Lomonosov K.S. Pneumococcal infection in Russia: state of the issue. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(1):28–42. (in Russian) DOI: 10.15690/vramn1404

2. Walter E.B., Smith M.J. Prevention of pneumococcal infections in childhood: two decades of progress. Curr. Opin. Pediatr. 2022;34(2):140–6. DOI: 10.1097/MOP.0000000000001112
3. Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Костинов М.П., Симонина Е.Г. и др. Этиология пневмококковой инфекции. Антибиотикорезистентность возбудителя. В кн.: Брико Н.И., ред. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции. М.: Ремедиум Приволжье; 2017: 20–1.

- Briko N.I., Namazova-Baranova L.S., Kostinov M.P., Simonova E.G. et al. Pneumococcal colonizer to intracellular pathogen. Causative agent antibiotic resistance. In: Briko N.I., ed. *Epidemiology, clinical signs and prevention of pneumococcal infection*. M.: Remedium Privolzhiiye; 2017: 20–1. (in Russian)
4. Subramanian K., Henriques-Normark B., Normark S. Emerging concepts in the pathogenesis of the *Streptococcus pneumoniae*: from nasopharyngeal colonizer to intracellular pathogen. *Cell Microbiol.* 2019;21(11):e13077. DOI: 10.1111/cmi.13077
 5. Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Пневмония у госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Регистр Павловской больницы). Журнал «Сердечная недостаточность». 2014;15(3):146–59. Arutyunov A.G., Rylova A.K., Arutyunov G.P. *Pneumonia in hospitalized patients with circulatory decompensation (Registry of Pavlov Hospital)*. *Russian Heart Failure Journal.* 2014;15(3):146–59. (in Russian)
 6. 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):254–65. Kozlov R.S., Andreeva I.V., Stetsiouk O.U., Muraviov A.A. *Pneumococcal vaccination in adult patients with comorbidities: a review of the clinical practice guidelines. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2020;22(4):254–65. (in Russian). DOI: 10.36488/смач.2020.4.254-265
 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. Alekseeva E.I., Van'kova D.D., Soloshenko M.A., Dvoryakovskaya T.M. et al. *Pneumococcal vaccine in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis receiving biologic therapy: international practice review. Current Pediatrics.* 2019;18(2):101–8. (in Russian). DOI: 10.15690/vsp.v18i2.2012
 8. 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. Mayanskiy N.A., Grechukha T.A., Zubkova I.V., Korolkova E.L. et al. *Anti-pneumococcal antibody level and its dynamics after immunization with polysaccharide pneumococcal vaccine in children with nephrotic syndrome. Diagnostic Issues in Pediatrics.* 2011;3(3):42–6. (in Russian)
 9. Курдуп М.К., Галицкая М.Г., Давыдова И.В., Фисенко А.П. и др. Противопневмококковая вакцинация детей с хронической кардиальной патологией. Доктор.Ру. 2022;21(3):17–21. Kurdup M.K., Galitskaya M.G., Davydova I.V., Fisenko A.P. et al. *Pneumococcal vaccination of children with chronic heart disease. Doctor.Ru.* 2022;21(3):17–21. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-17-21
 10. 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):57–8. Novopol'tseva E.G., Tarasova A.A., Pogodina E.V., Krylova A.N. et al. *Analysis of vaccination of children with congenital heart disorders in Nizhny Novgorod region. Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(S5):57–8. (in Russian)
 11. 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. Il'ina S.V., Lyisanov Yu.I. *Vaccination of premature infants and children with congenital heart disease in Irkutsk using conjugated pneumococcal vaccines. Pediatric Pharmacology.* 2013;10(3):12–16. (in Russian). DOI: 10.15690/pf.v10i3.692
 12. Solórzano-Santos F., Espinoza-García L., Aguilar-Martínez G., Beirana-Palencia L. et al. *Pneumococcal conjugate vaccine and pneumonia prevention in children with congenital heart disease. Rev. Invest. Clin.* 2017;69(5):270–3. DOI: 10.24875/ric.17002241
 13. Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. и др. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы. Педиатрическая фармакология. 2014;11(4):8–15. Briko N.I., Lobzin Yu.V., Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. et al. *Assessment of vaccination program effectiveness: basic approaches and issues. Pediatric Pharmacology.* 2014;11(4):8–15. (in Russian). DOI: 10.15690/pf.v11i4.1057
 14. 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. Kostinov M.P. *Vaccination of patients with cardiovascular diseases. In: Kostinov M.P., ed. Adult vaccination: from strategy to tactics. M.: MDV Group; 2020: 93–7. (in Russian)*
 15. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Вакцинация групп риска. В кн.: Таточенко В.К., ред. Иммунопрофилактика-2020. М.: ПедиатрЪ; 2020: 184–5. Tatochenko V.K., Ozeretskovskiy N.A. *Vaccination in risk groups. In: Tatochenko V.K., ed. Immunological prophylaxis-2020. M.: Pediatr; 2020: 184–5. (in Russian)*
 16. 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):246–55. Lazareva M.A., Kulichenko T.V., Alyab'eva N.M., Ponomarenko O.A. et al. *Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in orphans, preschool children and unorganized children under 5 years. Current Pediatrics.* 2015;14(2):246–55. (in Russian). DOI: 10.15690/vsp.v14i2.1293
 17. 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. 2020;2:87–92. Beisegulova G.N., Ramazanova B.A., Mustafina K.K., Koloskova E.A. *Actual clinical and epidemiological aspects of pneumococcal infections (literature review). Vestnik KazNMU.* 2020;2:87–92. (in Russian) 

Поступила / Received: 28.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 27.03.2023