

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

УДК 616.24-036.12-085.371

Галицкая М.Г.¹, Фисенко А.П.¹, Ткаченко Н.Е.¹, Давыдова И.В.¹, Смирнов И.Е.¹,
Курдуп М.К.¹, Макарова С.Г.^{1,2}

Вакцинация против пневмококковой инфекции детей с хронической сердечной недостаточностью

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, Москва, Россия

В современных условиях самым эффективным методом профилактики пневмококковых инфекций (ПИ) является вакцинация, которая способна существенно уменьшить заболеваемость и смертность от пневмококка, а также обеспечить снижение уровня антибиотикорезистентности. Использование пневмококковых конъюгированных вакцин позволило уменьшить частоту инвазивных ПИ у вакцинированных детей, а также у невакцинированных групп населения. Особенно это касается детей с тяжёлой соматической патологией, в том числе с различными формами сердечной недостаточности (СН). Приведены данные о том, что вакцинация больных детей с СН может быть клинически эффективным вмешательством для улучшения результатов лечения недостаточности кровообращения и повышения качества жизни пациентов. Однако вопросы, касающиеся оптимального времени вакцинации больных детей при СН, дозы, частоты и стратегий внедрения вакцин, всё ещё требуют решения. Обобщены данные о патофизиологии обеспечения кардиопротекции при эффективной вакцинации против пневмококковой инфекции, гриппа и COVID-19 при патологии сердца. Авторы рекомендуют обеспечить условия для эффективной вакцинопрофилактики ПИ при СН у детей.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция; заболеваемость; конъюгированные вакцины; вакцинация; хроническая сердечная недостаточность; врождённые пороки сердца; кардиомиопатии

Для цитирования: Галицкая М.Г., Фисенко А.П., Ткаченко Н.Е., Давыдова И.В., Смирнов И.Е., Курдуп М.К., Макарова С.Г. Вакцинация против пневмококковой инфекции детей с хронической сердечной недостаточностью. *Российский педиатрический журнал*. 2021; 24(5): 340–347. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-5-340-347>

Для корреспонденции: Галицкая Марина Геннадьевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Центра профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, galitskaya.mg@nczd.ru

Участие авторов: Галицкая М.Г., Ткаченко Н.Е., Макарова С.Г. — концепция и дизайн исследования; Галицкая М.Г., Курдуп М.К., Давыдова И.В., Макарова С.Г. — сбор и обработка материала; Галицкая М.Г., Смирнов И.Е. — написание текста; Фисенко А.П., Смирнов И.Е. — редактирование. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей — все соавторы.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.10.2021

Принята в печать 28.10.2021

Опубликована 15.11.2021

Marina G. Galitskaya¹, Andrey P. Fisenko¹, Natalya E. Tkachenko¹, Irina V. Davydova¹, Ivan E. Smirnov¹,
Mariya K. Kurdup¹, Svetlana G. Makarova^{1,2}

Vaccination against pneumococcal infections in children with chronic heart failure

¹National Medical Research Center for Children's Health, 119991, Moscow, Russian Federation;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Russian Federation

In current conditions, the most effective method of preventing pneumococcal infections (PI) is vaccination, which can significantly reduce the incidence and mortality from pneumococcus and reduce the level of antibiotic resistance. The use of pneumococcal conjugate vaccines has reduced the incidence of invasive PIs in vaccinated children and unvaccinated populations. This is especially true for children with severe somatic pathology, including those with various forms of heart failure (HF). The data show that vaccination of sick HF children can be a clinically effective intervention to improve the treatment results of circulatory failure and improve patients' quality of life. However, questions regarding the optimal timing of vaccination of sick children with heart failure, dose, frequency and strategies of vaccine introduction still need to be resolved. Data on the pathophysiology of cardioprotection provision during effective vaccination against PI, influenza and COVID-19 in cardiac pathology are summarized. The authors recommend providing conditions for effective vaccine prevention of PI in children with heart failure.

Keywords: pneumococcal infection; morbidity; conjugate vaccines; vaccination; chronic heart failure; congenital heart defects; cardiomyopathy

For citation: Galitskaya M.G., Fisenko A.P., Tkachenko N.E., Davydova I.V., Smirnov I.E., Kurdup M.K., Makarova S.G. Vaccination against pneumococcal infections in children with chronic heart failure. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2021; 24(5): 340–347. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-5-340-347>

For correspondence: Marina G. Galitskaya, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pediatrics of National Medical Research Center for Children's Health, galitskaya.mg@nczd.ru

Contribution: Galitskaya M.G., Tkachenko N.E., Makarova S.G. — research concept and design of the study; Galitskaya M.G., Kurdup M.K., Davydova I.V., Makarova S.G. — collection and processing material; Galitskaya M.G., Smirnov I.E. — text writing; Fisenko A.P., Smirnov I.E. — editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Information about the authors:

Galitskaya M.G., <https://orcid.org/0000-0002-3586-4031>

Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>

Davydova I.V., <https://orcid.org/0000-0002-7780-6737>

Smirnov I.E., <https://orcid.org/0000-0002-4679-0533>

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: October 26, 2021

Accepted: October 28, 2021

Published: November 15, 2021

Streptococcus pneumoniae является ведущей причиной внебольничных пневмоний у детей до 5 лет и более 400 тыс. детских смертей в мире ежегодно [1–3]. Известны более 90 серотипов пневмококка, но только некоторые из них являются причиной инвазивных пневмококковых инфекций (ПИ) [4]. ПИ имеют высокую эпидемиологическую и социально-экономическую значимость, являясь причиной ряда заболеваний — как инвазивных (менингит, сепсис, пневмония), так и более лёгких, но широко распространённых (синусит и отит среднего уха и др.). Среди пневмоний с установленной этиологией (29,2 от всех пневмоний) преобладают бактериальные (94; заболеваемость 142,5 на 100 тыс.), из которых 8,4 являются пневмококковыми (12,6 на 100 тыс.) [2, 4]. Высокий уровень заболеваемости ПИ выявляют у детей младше 5 лет и у взрослых старше 65 лет с различными формами хронической патологии. Риск развития ПИ у детей с патологией сердца и сосудов по сравнению со здоровыми детьми в 5 раз выше, а риск развития ПИ у таких больных в 10 раз выше и составляет 10,6 на 100 тыс. в возрасте 5–17 лет. Лечение ПИ у этих больных крайне затруднено по разным причинам и не всегда эффективно [2, 5].

В современных условиях самым эффективным методом профилактики ПИ является вакцинация, которая способна существенно повлиять на заболеваемость и смертность от пневмококка, а также обеспечить снижение уровня антибиотикорезистентности [6–8].

Вакцинация пневмококковыми вакцинами

В настоящее время существуют пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ) защищающие от 7 (ПКВ7), 10 (ПКВ10) и 13 (ПКВ13) серотипов *S. pneumoniae*, также разрабатываются ПКВ с увеличенной валентностью (ПКВ15 и ПКВ20) [8, 9]. Современные ПКВ оказались очень эффективными в снижении частоты инвазивных ПИ, вызываемых штаммами вакцинного типа [10–12]. ПКВ рекомендуются для применения у детей и, кроме прямой защиты от инвазивных ПИ, оказывают воздействие посредством снижения циркуляции вакцинных серотипов у привитых детей и среди других групп риска. Однако элиминация вакцинных серотипов приводит к усилению колонизации невакцинными серотипа-

ми и развитию пневмококковых заболеваний вследствие отсутствия вакцинации. Установлено, что под влиянием ПКВ13 существенно изменяется серотиповый состав носоглоточных изолятов *S. pneumoniae*: 6 преобладающих серотипов *S. pneumoniae* составили 68,6% от общего распределения и включали серотипы: 19F, 6B, 23F, 14, 15B/C, 6A. Средняя распространённость вакцинных серотипов составляла 77,7% в 2010–2015 гг. со значимым снижением до 52% в 2018 г., что сопровождалось повышением распространённости серотипа 15B/C (16% в 2018 г.) и серотипов 11A и 23A, с 1,1% в 2010 г. до 9,3% и 8% соответственно в 2018 г. [13]. Таким образом, использование ПКВ13 в России привело к значительному уменьшению носительства вакцинных серотипов пневмококка, что указывает на необходимость тщательного мониторинга меняющейся пневмококковой популяции.

Использование ПКВ7, 10, 13 позволило снизить частоту инвазивных ПИ у вакцинированных детей, а также у невакцинированных групп населения [14]. При этом мировые показатели смертности детей в возрасте до 5 лет от ПИ уменьшились на 51% в период с 2000 по 2015 г. [15, 16]. В России вакцинация против ПИ была включена в Национальный календарь профилактических прививок в марте 2014 г. по схеме 2+1 для всех младенцев в возрасте 2 и 4,5 мес жизни в виде первичной вакцинации и в 15 мес — однократной ревакцинации ПКВ13¹. Предусмотрена также догоняющая вакцинация детям до 5 лет, не привитым ранее или привитым не полностью. Начиная с 2014 г. в России отмечается уменьшение младенческой смертности от пневмонии. С 2016 г. её уменьшение составило 41% в течение 2 лет. Такая же картина снижения смертности от пневмонии за годы после начала вакцинации против ПИ в рамках национального календаря была характерна и для популяции в целом: стойкое сокращение смертности на 10,6% ежегодно в 2015–2016 г. и на 20,5% в 2017 г. [17]. Доказано, что на уровень эффективности вакцинации непосредственно влияет характер её проведения

¹Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями на 19.02.2019 г.).

[16, 18]. Данные о взаимозаменяемости между двумя детскими ПКВ — пневмококковой нетипируемой вакциной против гемофильного гриппа, конъюгированной с белком D и ПКВ13 пока ещё ограничены, но растут [15, 18]. Следует отметить, что после включения ПКВ13 в программу иммунизации детей в России проводился мониторинг резистентности к различным антимикробным препаратам и определение спектра циркулирующих серотипов пневмококков, устойчивых к антибиотикам. Выявлены 6 преобладающих серотипов (68,6%), которые включали серотипы 19F, 6B, 23F, 14, 15B/C, 6A. При этом устойчивость к антибиотикам варьировала от 3,5% к хлорамфениколу до 54,8% к тетрациклину. Уровень устойчивости к оксациллину, эритромицину и клиндамицину увеличился на 15–20% в период с 2010 по 2018 г. Однако с 2016 г., достигнув уровня распространённости в 40–46%, этот процесс был нивелирован возрастом доли невакцинированных серотипов пневмококков [19].

Среди значимых причин как несвоевременной (отложенной) вакцинации, так и необоснованных медицинских отводов и отказов от вакцинации выделяют доверие к вакцинации. При этом доверие к вакцинам и приверженность населения к программам вакцинации имеют решающее значение как для поддержания высоких показателей охвата, так и для достижения значительной эффективности проводимой иммунизации.

Охват вакцинацией против ПИ в нашей стране ежегодно увеличивается, однако доля детей, получивших законченный курс прививок, остаётся недостаточной (64,6% в 2019 г.). [17]. Плановые прививки разрешено проводить через 1–3 нед после выздоровления или начала ремиссии. Однако большинство врачей эти интервалы не соблюдают и затягивают на неопределённое время. Кроме того, перенесённая ранее ПИ не является противопоказанием к проведению иммунизации в связи с разнообразием штаммов пневмококка [20].

Пневмококковая инфекция в эпоху пандемии COVID-19

По различным данным почти у 50% умерших от коронавируса больных изначально вирусную инфекцию сопровождала бактериальная инфекция, чаще всего вызванная пневмококком [21]. В связи с этим полагают, что *S. pneumoniae* взаимодействует с коронавирусом так же, как и с вирусом гриппа, осложняя его течение [22]. Поэтому профилактика вторичных бактериальных осложнений становится как никогда актуальной, особенно у детей и пожилых людей, что определяет необходимость адекватной перестройки системы оказания медицинской помощи. В условиях пандемии COVID-19 сочетание ПИ и сердечно-сосудистых болезней является распространённой формой коморбидности, которая повышает риск неблагоприятного исхода у больных с сердечной недостаточностью (СН) за счёт как действия вирусного агента, тяжести течения, так и возможных лекарственных взаимодействий [23, 24]. При ведении таких больных нужно учитывать особенности клинических проявлений этой вирусной инфекции при сочетании с болезнями органов кровообращения, а также меры индивидуальной и коллективной защиты [25–27]. Несмотря на устойчивый прогресс комплексной тера-

пии, направленной на уменьшение частоты формирования СН при патологии сердца с уменьшенной фракцией выброса, реестры медицинской помощи демонстрируют неполное использование научно обоснованных методов лечения в клинике с участием мультидисциплинарных команд специалистов [28, 29]. Эти подходы могут быть особенно эффективны в эпоху пандемии COVID-19 и связанной с этим необходимостью социального дистанцирования и ограничения контактов с традиционными амбулаторными клиниками².

Безопасность вакцинации детей с хронической патологией многократно доказана. Анализ показал, что у 87% детей с различными формами хронической патологии поствакцинальный период протекал бессимптомно вне зависимости от используемой схемы вакцинации. Нежелательные реакции в поствакцинальном периоде немного отличались по частоте возникновения в зависимости от используемой схемы вакцинации (в 5,6, 9,7 и 14,6% случаев) и протекали с умеренной лихорадкой длительностью не более 2 сут, недомоганием и местной реакцией в виде гиперемии и уплотнения. Все они были кратковременными и не требовали медикаментозной терапии [30]. Отмечена также высокая эффективность и безопасность ПКВ при их применении у детей групп риска. При вакцинации ПКВ7 и ПКВ13 детей, угрожаемых по тяжёлому течению ПИ, в течение 1,5 лет было установлено, что частота общих поствакцинальных реакций составила 4%, местных реакций зарегистрировано не было. За весь период наблюдения у вакцинированных детей не было зарегистрировано ни одного случая пневмонии, менингита, острого среднего отита, бронхообструктивного синдрома. Частота острых респираторных инфекций у привитых детей уменьшалась в 1,7–2,3 раза в зависимости от использованной схемы вакцинации, а у детей с бронхиальной астмой длительность обострения сократилась в 3,4 раза. Эффективность вакцинации у привитых детей составила 63,4%. При этом выявлено, что более эффективной (болеют реже и легче) вакцинация оказалась в группе часто болеющих детей (79,6%) и у детей с аллергической патологией (77,7%) [15, 30].

Вакцинация детей при сердечной недостаточности

Вакцинация больных детей с различными формами СН может служить клинически полезным и потенциально экономически эффективным вмешательством для улучшения результатов лечения недостаточности кровообращения и качества жизни пациентов [31, 32]. СН является сложным клиническим синдромом, который возникает в результате любого структурного или функционального нарушения наполнения желудочков или выброса крови³. Основными проявлениями СН являются одышка, утомляемость и задержка жидкости. У некоторых пациентов может быть непереносимость физических упражнений и мало признаков задержки жидкости, тогда как другие могут жаловаться в первую очередь на

²Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13(14.10.2021). М., 2021. 237 с.

³Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012. М., 2012. 68 с.

отёк, одышку или усталость. СН может иметь различную этиологию, связанную с патологией компонентов единой кардиореспираторной системы (перикард, миокард, эндокард или сердечные клапаны), или может быть вторичной по отношению к метаболическим или хроническим системным состояниям [33]. Несмотря на значительные достижения в области методов визуализации сердца, СН остается клиническим диагнозом, основанным на тщательном анамнезе и физикальном обследовании больного [34, 35]. Следует отметить также, что до настоящего времени не существует единого диагностического теста для установления диагноза СН [36]. СН не является синонимом систолической или диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) или кардиомиопатии (КМП) [37–39]. Однако эти термины могут прояснить функциональную этиологию формирования СН. Установлено, что СН может быть связана с широким спектром структурно-функциональных нарушений ЛЖ — от больных с нормальным размером ЛЖ и сохранённой фракцией выброса до пациентов с тяжелой дилатацией ЛЖ и/или заметно сниженной фракцией выброса. У большинства больных с СН систолическая и диастолическая дисфункции ЛЖ сосуществуют. Анализ фракции выброса важен при классификации больных с СН из-за различий в демографических характеристиках пациентов, сопутствующих состояниях, прогнозах и реакции на лечение [40]. Этиология СН у детей обычно отличается от таковой у взрослых. СН у детей формируется преимущественно путём реализации таких механизмов, как систолическая и/или диастолическая дисфункция ЛЖ, избыточное кровообращение в лёгких с недостаточной перфузией системного кровотока, неадекватная оксигенация [36, 39, 41].

Клеточные изменения, вызванные различными эффектами гипоксии/ишемии миокарда, а также давлением и объёмными перегрузками, достигают кульминации при фенотипе ремоделирования сердца, который с участием матричных металлопротеиназ включает гипертрофию миоцитов, повышенный оборот миоцитов и интерстициальный фиброз. По мере нарастания тяжести СН проявления гипертрофии и гетероморфизма прогрессируют в миокарде и тесно связаны с изменениями клеточно-стромальных соотношений в миокарде [42, 43]. Фиброз, обнаруженный по отсроченному увеличению гадолиния на МРТ, стал важным предиктором клинических исходов при СН [44]. Нарушения регуляции альдостерона предсказывают риск смертности и повторной госпитализации при СН с сохранённой фракцией выброса [45]. В связи с этим ожидается, что понимание молекулярных основ СН создаст новые методы её лечения для улучшения прогноза как у детей, так и у взрослых. Клинически установлены значительные совпадения между течением респираторных инфекций и обострением СН. Ранее были изучены преимущества вакцинации против гриппа во вторичной профилактике ишемической болезни сердца. Однако данные о вакцинации против гриппа и ПИ, особенно при СН, ещё недостаточно достоверны [46, 47]. Вопросы, касающиеся оптимального времени вакцинации больных детей при СН, дозы, частоты и стратегий внедрения вакцин, в значительной степени остаются без ответа. Необходимо обобщение данных о патофизиологии обеспечения

кардиопротекции при эффективной вакцинации против ПИ, гриппа и COVID-19 [31, 48–50].

СН является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения [51]. У больных СН часто проявляется острыми симптомами и может иметь плохой прогноз. Выявлены различия клинических характеристик и исходов между СН *de novo* и острой декомпенсированной хронической СН. Основываясь на новом понимании патофизиологических особенностей этих двух фенотипов СН, можно рассмотреть новые стратегии лечения пациентов с СН для улучшения исходов [32, 43, 52]. Хроническая СН при КМП и сложных врождённых пороках сердца у детей сопровождается нарушениями кровообращения, при которых сердце не способно обеспечить необходимый объём системного кровотока, адекватный метаболическим потребностям растущего организма [53–55]. Клинически значимые формы КМП — дилатационная (до 60% диагностированных случаев) и гипертрофическая (около 40%) относятся к первичным КМП [56]. Вторичные КМП включают патологию миокарда, сочетающуюся с другими заболеваниями сердца или с системными процессами (амилоидоз, системные заболевания соединительной ткани, мышечные дистрофии). Частота дилатационных КМП — 0,57 случаев на 100 тыс. детей, из них вероятность неблагоприятного исхода заболевания — более чем 30% даже на фоне оптимальной терапии [57]. Эти данные обуславливают не только необходимость углублённого изучения СН при КМП у детей, но и разработку оптимальных условий диспансерного наблюдения при вакцинации таких пациентов [58].

У детей с врождёнными пороками сердца зачастую респираторные инфекции приводят к развитию пневмонии на фоне полнокровия лёгких (при пороках с увеличенным лёгочным кровотоком) или на фоне хронической гипоксии (при пороках с уменьшенным лёгочным кровотоком) [55, 58]. При этом независимыми предикторами повторной госпитализации, связанной с инфекцией у больных с СН и её влиянием на долгосрочную выживаемость, являются возраст (отношение рисков 1,02, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,04), сахарный диабет (2,12; 95% ДИ 1,42–3,17), отсутствие приёма ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II (1,67; 95% ДИ 1,01–2,78), необходимость поддерживающей терапии петлевым диуретиком (2,10; 95% ДИ 1,36–3,26), уровни гемоглобина (0,87; 95% ДИ 0,79–0,96) и скорости клубочковой фильтрации (0,99; 95% ДИ 0,98–0,99). Повышенный риск смерти, связанный с декомпенсированной СН, был в основном связан с инфекциями нижних дыхательных путей (3,71; 95% ДИ 2,28–6,04), инфекциями урогенитального тракта (2,83; 95% ДИ 1,32–6,10) и сепсисом (3,26; 95% ДИ 1,20–8,85) [59]. Установлена также прогностическая ценность соотношения концентраций цистатин С/преальбумин в сыворотке крови в сочетании с уровнями NT-proBNP для долгосрочного прогноза выживаемости пациентов с хронической СН [60].

Прогноз при СН у детей, независимо от её этиологии, остается крайне серьёзным, поэтому вопросы профилактики и лечения СН постоянно находятся в центре внимания клиницистов. Причем приоритеты лечения СН во многом определяются не только воздействием на

отдельные звенья патогенеза, но и целенаправленным влиянием на этиологический фактор, который зачастую оказывается инфекционным [58, 59].

Рекомендации по респираторной вакцинации больных детей с хронической СН всё ещё ограничены. Используется преимущественно плановая ежегодная вакцинация против гриппа инактивированной вакциной [46–48]. В последние годы активно обсуждаются механизмы кардиопротекции, индуцированной вакцинацией, которые включают ингибирование поглощения окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) за счёт молекулярной мимикрии продукции антител, вызванной пневмококковой вакциной, уменьшения активности хронического воспаления и проатерогенного процесса при вакцинации против гриппа [61]. Воспаление, вызванное респираторной инфекцией, может ускорить атерогенез и ухудшить инотропию миокарда. Этот процесс окисления ЛПНП является частью атерогенного каскада. При этом повышенная продукция фактора некроза опухоли- α и интерлейкина (ИЛ) -1 β определяет темпы уменьшения сократимости миокарда путём активации сфингомиелиназы и нарушений продукции оксида азота, что ухудшает β -адренергическую реактивность кардиомиоцитов и экспрессию цитокинов, приводит к ремоделированию миокарда путем избыточного производства тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ [62]. Хотя теоретически вакцинация против гриппа предотвращает неблагоприятное воздействие инфекции/воспаления на сократимость миокарда и атерогенез, вакцинация ПКВ может ингибировать формирование атерогенеза за счёт нарушения окисления ЛПНП. В моделях на мышцах вакцинация ПКВ уменьшала атеросклероз корня аорты на 40% через 30 нед после вакцинации за счёт процесса, предполагающего молекулярную мимикрию [63]. При этом тяжесть инвазивного пневмококкового поражения миокарда коррелировала с уровнями тропонина в сыворотке крови (маркёра повреждения сердца), развитием аберрантной электрофизиологии сердца, а также количеством и размером микроповреждений миокарда, которые были выявлены в желудочках сердца как вакуолярные образования с внеклеточными пневмококками и характеризовались отсутствием инфильтрации иммунными клетками. Показано, что для образования таких микроповреждений миокарда требовался порообразующий токсин пневмолизин, однако при этом в области микролиза не выявлялся ИЛ-1 β , что исключает пироптоз, опосредованный пневмолизином, как причину гибели кардиомиоцитов [64]. Характерной чертой пироптоза является зависимое от каспазы-1 активное выделение клеткой ИЛ-1 β и ИЛ-18, что приводит к воспалению. Пироптоз служит защитным механизмом врождённого иммунитета, ограничивающим размножение внутриклеточных патогенов, однако этот тип гибели клеток не обусловлен только бактериальными инфекциями [65]. Установлено, что для транслокации бактерий в ткань сердца требовался пневмококковый адгезин CbpA, рецептор ламинина лигандов хозяина (LR) и рецептор фактора, активирующего тромбоциты. ПКВ приводила к продукции антител IgM, имеющих общие сайты связывания с антителами против окисленных ЛПНП, которые считают маркёрами риска смертности при патологии сердца [66].

Следовательно, механизмы кардиопротекторного действия вакцинации при СН могут быть связаны не только с устранением инфекций и их осложнений, но и с модификацией иммунновоспалительной модели атеросклероза. Тесная связь между уменьшением активности атерогенеза, вызванным вакцинацией, и фенотипом СН у детей ещё требует новых доказательств, хотя предполагается, что это уменьшает частоту и прогрессирование ишемической КМП при СН [67]. Описанные выше неблагоприятные эффекты ПИ на течение СН у детей с различными формами патологии органов кровообращения предполагают потенциальную пользу вакцинации для улучшения исходов. Однако влияние вакцинации на больных с СН изучено не полностью. В большинстве испытаний вакцинации либо не принимали участие больные дети с СН, либо не оценивалось её влияние на течение СН. При этом было показано, что вакцинация против гриппа связана с уменьшением риска общей смертности в когорте пациентов со сниженной фракцией выброса ЛЖ (отношение рисков: 0,81, 95% ДИ 0,67–0,97) [68].

Хотя имеются данные свидетельствующие о защитном эффекте вакцинации у пациентов с СН, необходимо более глубокое понимание нынешней практики вакцинации среди детей с СН, чтобы проводить вмешательства на популяционном уровне, направленные на повышение эффективности вакцинации [69]. Необходимо получить доступ к разным показателям вакцинации в связи с сердечными и внесердечными сопутствующими заболеваниями (диабет, хроническая обструктивная болезнь лёгких), учитывая руководящие принципы вакцинации в этих группах населения. Возможно, пришло время для большого многоцентрового исследования, чтобы определить клиническую эффективность респираторной вакцинации у больных детей с СН. Очевидно, что в исследование следует включить широкую популяцию, в том числе пациентов с пониженной и сохранённой ФВ, ишемической и неишемической КМП и врождёнными пороками сердца. Такие планы следует использовать для ответа и на другие вопросы, такие как оптимальное время вакцинации при СН у детей и необходимость ревакцинации для профилактики пневмококковых заболеваний.

Таким образом, краткий анализ свидетельствует, что болезни, вызываемые пневмококком, являются частой причиной заболеваемости и смертности детей, особенно если это больной с СН. Смертность от пневмоний у детей с различными формами патологии сердца и СН остаётся на высоком уровне, хотя её можно предотвратить вакцинацией современными ПКВ, безопасность и эффективность которых была показана выше. Следует также обеспечить меры по преодолению необоснованных страхов педиатров и родители перед вакцинацией, чтобы не подвергать больных, особенно при СН, необоснованному риску. Необоснованные медицинские отводы часто приводят к парадоксальной ситуации, при которой дети с различными формами СН, относящиеся к группе риска по тяжёлому течению кардиальной патологии, оказываются не привитыми. Очевидно, что крайне необходимы новые работы, позволяющие установить масштабы и причины медицинских отводов и отказов от вакцинации детей с патологией сердца и СН различной тяжести. Очень важно определить безопасность и

эффективность вакцинации от пневмококка детей с тяжёлой и среднетяжёлой степенью СН, обусловленной различными формами патологии сердца, что позволит разработать оптимальные схемы вакцинации таких больных с использованием различных ПКВ.

Литература

(п.п. 1; 3-5; 7-12; 14; 16; 18; 20-29; 31-33; 35-52; 55-61; 63-69 см. References)

2. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Муравьев А.А., Миронов К.О., Платонов А.Е., Дунаева Е.А. и соавт. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013; 15(4): 246–60.
6. Перова А.Л., Рулева А.А. Вакцинация против пневмококковой инфекции. *Лечение и профилактика*. 2013; (4): 43–53.
13. Алябьева Н.М., Бржозовская Е.А., Пономаренко О.А., Лазарева А.В. Серотиповой состав и резистентность к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от детей в Москве до и после внедрения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23(3): 160–4. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2020-23-3-160-164>
15. Магаршак О.О., Костинов М.П., Краковская А.В., Козлов В.К., Благовидов Д.А., Полищук В.Б. и соавт. Клиническая эффективность вакцинации против гемофильной инфекции типа b и пневмококковой инфекции у детей с хронической патологией органов дыхания. *Педиатрия*. 2018; 97(2): 122–9. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-122-129>
17. Брико Н.И., Коршунов В.А., Ломоносов К.С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. *Вестник Российской академии наук*. 2021; 76(1): 28–42. <https://doi.org/10.15690/vramn1404>
19. Алябьева Н.М., Бржозовская Е.А., Пономаренко О.А., Лазарева А.В. Резистентность к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от детей в Москве до и после внедрения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23(4): 176–84. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2020-23-3-176-184>
30. Салкина О.А., Снегова Н.Ф., Ильина Н.И., Костинов М.П., Лешкевич И.А. Иммунологическая эффективность пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины у детей групп риска. *Российский аллергологический журнал*. 2012; 1(1): 277–9.
34. Комарова Н.Л., Сиденко А.В., Смирнов И.Е., Герасимова Н.П., Басаргина Е.Н., Федорова Н.В. и соавт. Перфузионная сцинтиграфия миокарда при различных формах патологии сердца у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20(6): 364–71. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2017-20-6-364-371>
53. Умарова М.К., Басаргина Е.Н., Смирнов И.Е. Некомпактный миокарда левого желудочка у детей: клинические проявления и прогноз. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19(3): 174–82. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(3\)-174-182](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(3)-174-182)
54. Басаргина Е.Н., Умарова М.К., Савостьянов К.В., Деревнина Ю.В., Смирнов И.Е. Частота тромботических осложнений и особенности генотипов полиморфных маркеров генов гемостаза у детей с некомпактной кардиомиопатией. *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20(3): 139–44. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2017-20-3-139-144>
62. Кожевникова О.В., Смирнов И.Е. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии у детей: свойства сосудов и атеросклероз. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(4): 36–42.
- diseases. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2013; 15(4): 246–60. (in Russian)
3. Michelow I., Olsen K., Lozano J., Rollins N., Duffy L., Ziegler T., et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2017; 113(4): 701–7. <https://doi.org/10.1542/peds.113.4.701>
4. Manoharan A., Jayaraman R. Pneumococcal vaccines. *Indian J. Med. Microbiol.* 2018; 36(4): 465–74. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_18_442
5. Stacey H.L., Rosen J., Peterson J.T., Williams-Diaz A., Gakhar V., Sterling T.M., et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-15) compared to PCV-13 in healthy older adults. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2019; 15(3): 530–9. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1532249>
6. Perova A.L., Ruleva A.A. The vaccination against pneumococcal infection. *Lechenie i profilaktika*. 2013; (4): 43–53. (in Russian)
7. Esposito S., Principi N. Pneumococcal immunization with conjugate vaccines: are 10-valent and 13-valent vaccines similar? *Future Microbiol.* 2019; 14: 921–3. <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0151>
8. Principi N., Esposito S. Development of pneumococcal vaccines over the last 10 years. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2018; 18(1): 7–17. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1384462>
9. Briles D.E., Paton J.C., Mukerji R., Swiatlo E., Crain M.J. Pneumococcal vaccines. *Microbiol. Spectr.* 2019; 7(6). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0028-2018>
10. Tin Tin Htar M., Christopoulou D., Schmitt H. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. *BMC Infect. Dis.* 2015; 15: 419. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1147-x>
11. Wantuch P.L., Avci F.Y. Invasive pneumococcal disease in relation to vaccine type serotypes. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2019; 15(4): 874–5. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1564444>
12. Phillips M.T., Warren J.L., Givon-Lavi N., Tothpal A., Regev-Yochay G., Dagan R., et al. Evaluating post-vaccine expansion patterns of pneumococcal serotypes. *Vaccine*. 2020; 38(49): 7756–63. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.10.045>
13. Alyab'eva N.M., Brzhozovskaya E.A., Ponomarenko O.A., Lazareva A.V. Serotype distribution of streptococcus pneumoniae isolated from children in Moscow before and after introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2020; 23(3): 160–4. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2020-23-3-160-164> (in Russian)
14. Feldman C., Anderson R. Recent advances in the epidemiology and prevention of Streptococcus pneumoniae infections. *F1000Res*. 2020; 9: F1000 Faculty Rev-338. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22341.1>
15. Magarshak O.O., Kostinov M.P., Krakovskaya A.V., Kozlov V.K., Blagovidov D.A., Polishchuk V.B., et al. Clinical efficacy of vaccination against hemophilic type b and pneumococcal infections in children with chronic respiratory diseases. *Pediatrya*. 2018; 97(2): 122–9. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-122-129> (in Russian)
16. Hausdorff W.P. Pneumococcal conjugate vaccines in different settings. *Lancet Infect. Dis.* 2019; 19(12): 1283–4. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30623-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30623-1)
17. Briko N.I., Korshunov V.A., Lomonosov K.S. Pneumococcal infection in Russia: State of the issue. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk*. 2021; 76(1): 28–42. <https://doi.org/10.15690/vramn1404> (in Russian)
18. Nieto Guevara J., Borys D., DeAntonio R., Guzman-Holst A., Hoet B. Interchangeability between pneumococcal conjugate vaccines for pediatric use: a systematic literature review. *Expert. Rev. Vaccines*. 2020; 19(11): 1011–22. <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1688148>
19. Alyab'eva N.M., Brzhozovskaya E.A., Ponomarenko O.A., Lazareva A.V. Antibiotic resistance of streptococcus pneumoniae isolated from children in Moscow before and after the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2020; 23(4): 176–84. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2020-23-3-176-184> (in Russian)
20. Pelton S.I., Weycker D., Farkouh R.A., Strutton D.S., Shea K.M., Edelsberg J. Risk of pneumococcal disease in children with chronic medical conditions in the era of pneumococcal conjugate vaccine. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 59(5): 615–23. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu348>
21. Umaphathi P., Cuomo K., Riley S., Hubbard A., Menzel K., Sauer E., et al. Transforming Ambulatory heart failure care in the Corona-

- virus disease-19 era: initial experience from a heart failure disease management clinic. *J. Card. Fail.* 2020; 26(7): 637–8. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.06.003>
22. Lai C.C., Wang C.Y., Hsueh P.R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53(4): 5050–12. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013>
23. Abelenda-Alonso G., Rombauts A., Gudiol C., Yolanda M., Ortega L., Clemente M., et al. Influenza and pneumonia admitted to conventional wards: Risk factors, clinical features, and outcomes. *Open Forum Infect. Dis.* 2020; 7(3): ofaa066. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa066>
24. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020; 81(2): 266–75. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
25. Maino A., Di Stasio E., Grimaldi M.C., Cappannoli L., Rocco E., Vergallo R., et al. Prevalence and characteristics of myocardial injury during COVID-19 pandemic: A new role for high-sensitive troponin. *Int. J. Cardiol.* 2021; 338: 278–85. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.06.028>
26. Nasir N., Rehman F., Omair S.F. Risk factors for bacterial infections in patients with moderate to severe COVID-19: a case-control study. *J. Med. Virol.* 2021; 93(7): 4564–9. <https://doi.org/10.1002/jmv.27000>
27. Purohit D., Ahirwar A.K., Sakarde A., Asia P., Gopal N. COVID-19 and lung pathologies. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2021. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2020-0096>
28. Leiva O., Bhatt A.S., Vaduganathan M. Innovation in ambulatory care of heart failure in the era of coronavirus disease 2019. *Heart. Fail. Clin.* 2020; 16(4): 433–40. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2020.06.004>
29. Groenewegen A., Rutten F.H., Mosterd A., Hoes A.W. Epidemiology of heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22(8): 1342–56. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1858>
30. Salkina O.A., Snegova N.F., Il'ina N.I., Kostinov M.P., Leshkevich I.A. Immunological efficacy of pneumococcal conjugated 7-valent vaccine in children at risk. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2012; 1(1): 277–9. (in Russian)
31. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.12.007>
32. Pranata R., Tondas A.E., Yonas E., Vania R., Yamin M., Chandra A., et al. Differences in clinical characteristics and outcome of de novo heart failure compared to acutely decompensated chronic heart failure – systematic review and meta-analysis. *Acta. Cardiol.* 2021; 76(4): 410–20. <https://doi.org/10.1080/00015385.2020.1747178>
33. Siriopol D., Popa R., Mihaila M., Rusu F., Sascau R., Statescu C., et al. Application of survival classification and regression tree analysis for identification of subgroups of risk in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2021; 37(6): 1853–61. <https://doi.org/10.1007/s10554-021-02159-6>
34. Komarova N.L., Sidenko A.V., Smirnov I.E., Gerasimova N.P., Basargina E.N., Fedorova N.V., et al. Perfusion scintigraphy of the myocardium in various forms of cardiac pathology in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2017; 20(6): 364–71. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2017-20-6-364-371> (in Russian)
35. Sinning L., Givertz M.M. Acute heart failure. *Trends. Cardiovasc. Med.* 2020; 30(2): 104–12. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.03.007>
36. Knudson J.D., Cabrera A.G. The pathophysiology of heart failure in children: the basics. *Curr. Cardiol. Rev.* 2016; 12(2): 99–103. <https://doi.org/10.2174/1573403x12666151119164525>
37. Rupp S., Jux C. Advances in heart failure therapy in pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Heart Fail. Rev.* 2018; 23(4): 555–62. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9692-1>
38. Xanthopoulos A., Butler J., Parissis J., Polyzogopoulou E., Skoularigis J., Triposkiadis F. Acutely decompensated versus acute heart failure: two different entities. *Heart Fail. Rev.* 2020; 25(6): 907–16. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09894-y>
39. Gehlken C., Screever E.M., Suthahar N., van der Meer P., West-enbrink B.D., Coster J.E., et al. Left atrial volume and left ventricular mass indices in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(4): 2458–66. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13366>
40. Chen Y.J., Chien C.S., Chiang C.E., Chen C.H., Cheng H.M. From genetic mutations to molecular basis of heart failure treatment: an overview of the mechanism and implication of the novel modulators for cardiac myosin. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(12): 6617. <https://doi.org/10.3390/ijms22126617>
41. Lipshultz S.E., Law Y.M., Asante-Korang A., Austin E.D., Dipchand A.I., Everitt M.D., et al. Cardiomyopathy in Children: classification and diagnosis. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019; 140(1): e9–e68. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000682>
42. Spinale F.G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol. Rev.* 2007; 87(4): 1285–342. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2007>
43. Raffaello W.M., Henrina J., Huang I., Lim M.A., Suciadi L.P., Siswanto B.B., et al. Clinical characteristics of de novo heart failure and acute decompensated chronic heart failure: are they distinctive phenotypes that contribute to different outcomes? *Card. Fail. Rev.* 2021; 7: e02. <https://doi.org/10.15420/cfr.2020.20>
44. Sweeney M., Corden B., Cook S.A. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle? *EMBO Mol. Med.* 2020; 12(10): e10865. <https://doi.org/10.15252/emmm.201910865>
45. Ke B., Tan X., Ren L., Fan Y., Zhang Y., Li F., et al. Aldosterone dysregulation predicts the risk of mortality and rehospitalization in heart failure with a preserved ejection fraction. *Sci. China Life Sci.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s11427-021-1945-6>
46. Modin D., Jørgensen M.E., Gislason G., Jensen J.S., Køber L., Claggett B., et al. Influenza vaccine in heart failure. *Circulation.* 2019; 139(5): 575–86. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.036788>
47. Gotsman I., Shuvy M., Tahiroglu I., Zwas D.R., Keren A. Influenza vaccination and outcome in heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2020; 128: 134–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.05.019>
48. Behrouzi B., Udell J.A. Moving the needle on atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure with influenza vaccination. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2021; 23(12): 78. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00973-w>
49. Liprandi A.S., Liprandi M.I.S., Zaidel E.J., Aisenberg G.M., Baranchuk A., Barbosa E.C.D., et al. Influenza vaccination for the prevention of cardiovascular disease in the americas: consensus document of the inter-American society of cardiology and the World Heart Federation. *Glob. Heart.* 2021; 16(1): 55. <https://doi.org/10.5334/gh.1069>
50. Bhatt A.S., Liang L., DeVore A.D., Fonarow G.C., Solomon S.D., Vardeny O., et al. Vaccination trends in patients with heart failure: insights from get with the guidelines-heart failure. *JACC Heart Fail.* 2018; 6(10): 844–55. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.04.012>
51. Ponikowski P., Anker S.D., AlHabib K.F. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014; 1(1): 4–25. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12005>
52. De Angelis G., Bobbo M., Paldino A., D'Agata Mottolise B., Altinier A., Dal Ferro M., et al. Cardiomyopathies in children: classification, diagnosis and treatment. *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 2020; 25(3): 218–30. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000755>
53. Umarova M.K., Basargina E.N., Smirnov I.E. Left ventricular noncompaction in children: clinical manifestations and prognosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2016; 19(3): 174–82. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(3\)-174-182](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(3)-174-182) (in Russian)
54. Basargina E.N., Umarova M.K., Savost'yanov K.V., Derevnina Yu.V., Smirnov I.E. The frequency of thrombotic complications and features of genotypes of polymorphic markers of hemostasis genes in children with noncompact cardiomyopathy. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2017; 20(3): 139–44. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2017-20-3-139-144> (in Russian)
55. Arvind B., Saxena A. Timing of Interventions in infants and children with congenital heart defects. *Indian J. Pediatr.* 2020; 87(4): 289–94. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03133-w>
56. Hänselmann A., Veltmann C., Bauersachs J., Berliner D. Dilated cardiomyopathies and non-compaction cardiomyopathy. *Herz.* 2020; 45(3): 212–20. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04903-5>
57. Yuan S.M. Cardiomyopathy in the pediatric patients. *Pediatr. Neonatol.* 2018; 59(2): 120–8. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.05.003>
58. Martins W.A., Oliveira G.M., Brandão A.A., Mourilhe-Rocha R., Mesquita E.T., Saraiva J.F.K., et al. Vaccinating patients with heart disease against COVID-19: the reasons for priority. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021; 116(2): 213–8. <https://doi.org/10.36660/abc.20210012>
59. Cheng C.W., Liu M.H., Wang C.H. Predictors of infection-related rehospitalization in heart failure patients and its impact on long-

- term survival. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2020; 21(11): 889–96. <https://doi.org/10.2459/jcm.0000000000001025>
60. Wang C., Han S., Tong F., Li Y., Li Z., Sun Z. Predictive value of the serum cystatin c prealbumin ratio in combination with NT-proBNP levels for long-term prognosis in chronic heart failure patients: a retrospective cohort study. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 684919. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.684919>
61. Binder C.J., Hörkkö S., Dewan A., Chang M., Kieu E.P., Goodyear C.S., et al. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL. *Nat. Med.* 2003; 9(6): 736–43. <https://doi.org/10.1038/nm876>
62. Kozhevnikova O.V., Smirnov I.E. Risk factors for cardiovascular pathology in children: the properties of blood vessels and atherosclerosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2015; 18(4): 36–42. (in Russian)
63. Brown A.O., Mann B., Gao G., Hankins J.S., Humann J., Giardina J., et al. *Streptococcus pneumoniae* translocates into the myocardium and forms unique microlesions that disrupt cardiac function. *PLoS Pathog.* 2014; 10(9): e1004383. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004383>
64. Gilley R.P., González-Juarbe N., Shenoy A.T., Reyes L.F., Dube P.H., Restrepo M.I., et al. Infiltrated macrophages die of pneumolysin-mediated necroptosis following pneumococcal myocardial invasion. *Infect. Immun.* 2016; 84(5): 1457–69. <https://doi.org/10.1128/IAI.00007-16>
65. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine storm. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(23): 2255–73. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2026131>
66. Ciszewski A. Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases. *Vaccine*. 2018; 36(2): 202–6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.078>
67. Brissac T., Shenoy A.T., Patterson L.A., Orihuela C.J. Cell invasion and pyruvate oxidase-derived H₂O₂ are critical for streptococcus pneumoniae-mediated cardiomyocyte killing. *Infect. Immun.* 2017; 86(1): e00569-17. <https://doi.org/10.1128/IAI.00569-17>
68. Udell J.A., Zawi R., Bhatt D.L., Keshtkar-Jahromi M., Gaughran F., Phrommintikul A., et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013; 310(16): 1711–20. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.279206>
69. Badur S., Ota M., Öztürk S., Adegbola R., Dutta A. Vaccine confidence: the keys to restoring trust. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2020; 16(5): 1007–17. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1740559>

Сведения об авторах:

Фисенко Андрей Петрович, доктор мед. наук, проф., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, director@nczd.ru; **Ткаченко Наталья Евгеньевна**, зав. отд-нием вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и семейной вакцинации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Tkachenko@nczd.ru; **Давыдова Ирина Владимировна**, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. клинической иммунологии и аллергологии Центра профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, davydova@nczd.ru; **Смирнов Иван Евгеньевич**, доктор мед. наук, проф., нач. метод. отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, smirnov@nczd.ru; **Курдун Мария Константиновна**, врач-педиатр отд-ния вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и семейной вакцинации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, mariya.kurdun@gmail.com; **Макарова Светлана Геннадиевна**, доктор мед. наук, руководитель центра профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»; проф. каф. многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», sm27@yandex.ru