

Особенности вакцинопрофилактики COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата

И.Г. Ким^{1,2}, Л.И. Новикова¹, Н.Ф. Фролова^{2,3}, Е.В. Володина¹, С.С. Бочкарева¹, В.Е. Виноградов², И.В. Островская², Е.С. Иванова², В.А. Бердинский², М.Е. Мальцева², И.А. Скрыбина², А.А. Столбова²

¹ ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора», 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения Москвы», 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России», 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, корп. 1, Российская Федерация

Для цитирования: Ким И.Г., Новикова Л.И., Фролова Н.Ф. и соавт. Особенности вакцинопрофилактики COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата. Нефрология и диализ. 2022. 24(4):884-891. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-884-891

Features of COVID-19 vaccine prophylaxis in renal graft recipients

I.G. Kim^{1,2}, L.I. Novikova¹, N.F. Frolova^{2,3}, E.V. Volodina¹, S.C. Bochkareva¹, V.E. Vinogradov², I.V. Ostrovskaya², E.S. Ivanova², V.A. Berdinsky², M.E. Maltseva², I.A. Skryabina², A.A. Stolbova²

¹ G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 10 Admirala Makarova Str., Moscow, 125212, Russian Federation

² Moscow City Hospital № 52, 3/2 Pekhotnaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation

³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russian Federation

For citation: Kim I.G., Novikova L.I., Frolova N.F. et al. Features of COVID-19 vaccine prophylaxis in renal graft recipients. Nephrology and Dialysis. 2022. 24(4):884-891. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-884-891

Ключевые слова: трансплантация почки, реципиенты почечного трансплантата, вакцинация от COVID-19

Резюме

С учетом высокой заболеваемости и тяжести течения COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата (РПТ) вакцинация этой категории пациентов особенно актуальна и рассматривается в качестве одного из наиболее действенных методов профилактики SARS-CoV-2-инфекции.

Цель исследования: оценить результаты вакцинопрофилактики COVID-19 и ее безопасность при применении отечественных вакцин у РПТ.

Материалы и методы: в исследование включены 144 РПТ в возрасте $51,9 \pm 11,3$ лет (муж. 66,2%). У 95,8% РПТ для иммунизации применяли вакцину Гам-КОВИД-Вак. Были выделены 2 группы в зависимости от объема обследования: в группе 1 ($n=67$) антитела класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (IgGs) определяли до и после стандартной вакцинации; в группе 2 ($n=77$) – только после ее завершения. Результативность вакцинации оценивали на основании сероконверсии у исходно серонегативных РПТ, по степени нарастания уровня АТ IgGs (>25%) после иммунизации у пациентов с COVID-19 в анамнезе и по отдаленной заболеваемости.

Адрес для переписки: Ирина Гиховна Ким

e-mail: kig21@rambler.ru

Corresponding author: Irina Kim

e-mail: kig21@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5555-9993>

Результаты: у исходно серонегативных пациентов в группе 1 не удалось достигнуть сероконверсии в 76,9% случаев, в группе 2 – у 59,3% РПТ. В обеих группах среди серопозитивных после вакцинопрофилактики пациентов медиана уровня протективных антител оказалась достоверно ниже у РПТ, исходно не имевших IgGs, по сравнению с пациентами с COVID-19 в анамнезе: 47,5 (24,8; 133,3) BAU/мл против 501,0 (395,4; 501,0) BAU/мл ($p < 0,001$), соответственно в группе 1 и 63,0 (41,0; 108,0) BAU/ml против 501,0 (455,5; 501,0) BAU/ml ($p < 0,001$), соответственно в группе 2. Уровень IgGs у РПТ группы 1 с COVID-19 в анамнезе возрастал с 110,5 (25,3; 244,0) BAU/мл до 501,0 (395,4; 501,0) BAU/мл ($p < 0,001$), соответственно, до и после вакцинации. В отдаленные сроки после иммунизации 7 РПТ были инфицированы Sars-CoV-2, 6 из них были серонегативными, 1 пациент имел низкий уровень IgGs (32 BAU/ml). 1 больной умер вследствие ОРДС. Иммунизация не влияла на функцию почечного трансплантата.

Выводы: полученные результаты свидетельствуют о низкой частоте гуморального ответа при использовании стандартных протоколов вакцинации РПТ от COVID-19, что определяет необходимость модификации схем иммунизации для повышения её эффективности.

Abstract

The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of COVID-19 vaccine prophylaxis with vaccines produced in Russia in kidney transplant recipients.

Materials and methods: the study included 144 renal transplant recipients (RTR) 51.9±11.3 years old (male 66.2%). In most cases (95.8%), the Gam-COVID-Vac vaccine was used for immunization. Patients were divided into 2 groups depending on the scope of the examination: in group 1 ($n=67$) IgG antibodies to the receptor-binding domain of SARS-COV-2 S-protein (IgGs) were determined before and after vaccination; in group 2 ($n=77$) only after vaccination. The duration of follow-up after the start of immunization was 66.8±28.3 days. The effectiveness of vaccination was assessed by seroconversion in initially seronegative RTR; in patients with COVID-19 in the anamnesis – by the degree of increase in the level of antibody IgGs (>25%) after immunization.

Results: 14 out of 144 (9.7%) RTR (7 patients in each group) underwent COVID-19 within 35 days after the administration of the first dose of the vaccine and were excluded from the analysis. Initially seronegative patients in group 1 failed to achieve seroconversion in 76.9% of cases, and in group 2 in 59.3% of RTR. Among seropositive patients after vaccination in both groups, the level of IgGs was significantly lower in RTR, who initially did not have IgGs, compared with patients with COVID-19 in the anamnesis: 47.5 (24.8; 133.3) BAU/ml versus 501.0 (395.4; 501.0) BAU/ml, respectively, $p < 0.001$ in group 1 and 63.0 (41.0; 108.0) BAU/ml versus 501.0 (455.5; 501.0) BAU/ml, respectively, $p < 0.001$ in group 2. The level of IgGs antibodies in RTR group 1, who had previously COVID-19 increased from 110.5 (25.3; 244.0) BAU/ml to 501.0 (395.4; 501.0) BAU/ml ($p < 0.001$), respectively, before and after vaccination. In general, in the long term after immunization, 7 RTR were infected with SARS-CoV-2, 6 of them were seronegative, and 1 patient with seroconversion had a low level of IgGs antibodies (32 BAU/ml); 1 patient died due to ARDS. Immunization did not affect the function of the kidney graft.

Conclusions: obtained results indicate a low frequency of humoral response when using standard vaccination protocols against COVID-19 in RPT, which necessitates modification of their immunization regimens with an analysis of not only the effectiveness and safety but also the duration of protection of its enhanced variants.

Key words: kidney transplantation, renal graft recipients, vaccination against COVID-19

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), распространившаяся до уровня пандемии, стала серьезным испытанием для систем здравоохранения практически всех стран мира, независимо от уровня их социально-экономического развития. В группах повышенного риска, в частности у реципиентов почечного трансплантата (РПТ), получающих иммуносупрессивную терапию (ИСТ) для поддержания функции пересаженной почки, SARS-CoV-2-инфекция характеризовалась не только высокой заболеваемостью, но и тяжелым течением, нередко

с фатальными исходами [1-6]. По данным скринингового исследования, заболеваемость COVID-19 в этой когорте превысила 23% (7), а летальность, согласно разным источникам, колеблется от 10% до 33,3% [2-4, 8, 9] и значительно превышает этот показатель в общей популяции [5, 10-12]. В опубликованном нами ранее исследовании, выполненном на материале наблюдений 279 РПТ с подтвержденным диагнозом COVID-19, неблагоприятные исходы были констатированы у 11,1% пациентов, а в подгруппе стационарных больных – в 13,9% случаев [12].

Принимая во внимание высокую частоту инфицирования SARS-CoV-2 и особенности течения забо-

лечения, вакцинация РПТ, как и населения в целом, рассматривается в качестве наиболее действенного метода профилактики COVID-19. В настоящее время наиболее широкое распространение в Европе и США приобрели вакцины на основе мРНК: BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), кодирующая рецептор-связывающий домен спайкового белка SARS-CoV-2, и mRNA-1273 (Moderna), кодирующая ген спайкового белка S-2P; а также векторные вакцины AZD1222 (AstraZeneca, Великобритания) и Ad26.COV2.S, JNJ-78436735 (Johnson&Johnson, США). В России приоритетной стала векторная аденовирусная вакцина Gam-COVID-Vac (Гам-КОВИД-Вак, Спутник V, Россия). Все эти вакцины продемонстрировали достаточно высокую эффективность при использовании в общей популяции, которая, по данным 3 фазы клинических испытаний, составила 95%, 94,5%, 70,4%, 66% и 91,6% после введения вакцин BNT162b2, mRNA-1273, AZD1222, Ad26.COV2.S и Gam-COVID-Vac, соответственно [13-18]. Установлено, что у иммунизированных пациентов в случаях заболевания COVID-19 снижается частота тяжелого течения и летальных исходов [18-20]. По данным Chia P.Y. et al., у инфицированных штаммом вируса дельта, первоначально высокий уровень вирусной нагрузки снижался значительно быстрее у больных после вакцинопрофилактики по сравнению с ранее не иммунизированными пациентами, что ограничивало у них вероятность развития более тяжелого течения болезни [20]. Однако все вышеперечисленные исследования не включали пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию. Первые результаты вакцинации от COVID-19 у РПТ, как и предполагалось, продемонстрировали недостаточную ее иммуногенность [9, 21, 22]. Так, после введения 1 дозы вакцины BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), антитела (АТ) к спайковому белку выявляли у 17% реципиентов [23], а после второй дозы – лишь у 33-54% пациентов [24-26]. При этом титр нейтрализующих антител у РПТ оказался достоверно ниже ($p < 0,01$), чем у населения в целом [26]. В группе пациентов, вакцинированных mRNA-1273 (Moderna), АТ также выявляли только у 33,3-47,8% РПТ [9, 27]. Эффективность этих двух мРНК вакцин, по данным Azzi Y. и et al., достоверно не различалась [9].

Целью настоящего исследования являлась оценка результатов вакцинопрофилактики COVID-19 и ее безопасности при применении отечественных вакцин у реципиентов почечного трансплантата.

Материалы и методы

В исследование были включены 144 РПТ в возрасте $51,9 \pm 11,3$ лет (муж. 66,2%) со стабильной функцией трансплантата, которые ранее не были инфицированы SARS-CoV-2 или переболели COVID-19 за 6 мес и более до вакцинации. Крите-

Таблица 1 | Table 1

Причины тХБП Causes of end-stage of CKD

Нозология	Число больных, п/%
Хронический гломерулонефрит	65/45,1%
Аутосомно-доминантная кистозная болезнь почек	17/11,8%
Сахарный диабет	12/8,3%
Хронический пиелонефрит	10/6,9%
Аномалия развития мочевой системы	8/5,6%
Мочекаменная болезнь	5/3,5%
Системные васкулиты	4/2,8%
Подагрическая нефропатия	4/2,8%
Гипертонический нефроангиосклероз/ишемическая нефропатия	3/2,1%
аГУС/ТМА	3/2,1%
Опухоли почки	3/2,1%
Амилоидоз	1/0,7%
Нефропатия неясного генеза	9/6,2%

Таблица 2 | Table 2

Частота применения разных видов вакцин Frequency of use of different types of vaccines

Название вакцины	Число больных, п/%
Гам-КОВИД-Вак (Спутник V)	138/95,8%
КовиВак	3/2,1%
ЭпиВакКорона	1/0,7%
Спутник Лайт	2/1,4%

риями не включения были тяжелые аллергические реакции в анамнезе, острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических болезней к началу иммунизации. В исследование также не включали пациентов в раннем послеоперационном периоде (первые 5-6 месяцев после трансплантации); РПТ, получавших массивную иммуносупрессивную терапию (включая ритуксимаб), в течение последних 6 месяцев по поводу активации отторжения; беременных и онкобольных. Причины терминальной стадии хронической болезни почек (тХБП) представлены в таблице 1. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от объема обследования. Группу 1 составили 67 РПТ, у которых антитела класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (IgGs) определяли до начала и после завершения вакцинации; в группе 2 ($n=77$) серопозитивность в силу разных причин оценивали только после вакцинации. У 95,8% РПТ для профилактики COVID-19 применяли вакцину Гам-КОВИД-Вак (табл. 2), 2 компонента которой вводили с интервалом в три недели. Другие вакцины использовали лишь в единичных случаях в соответствии с рекомендациями производителя (табл. 2). Вакцинопрофилактика новой ко-

ронавирусной инфекции у РПТ, ранее перенесших COVID-19, выполнялась в среднем через $9,1 \pm 3,3$ мес. после болезни. Срок после трансплантации почки к моменту иммунизации составил $75,1 \pm 65,5$ мес.; длительность наблюдения от начала вакцинации – $68,4 \pm 28,7$ сут. Подавляющее большинство (79%) пациентов после трансплантации почки получали 3-компонентную поддерживающую ИСТ, включавшую преднизолон, ингибиторы кальцинейрина (такролимус, циклоспорин) и препараты микофеноловой кислоты/азатиоприн либо эверолимус. Значительно реже применяли 2-компонентную ИСТ (преднизолон и ингибиторы кальцинейрина).

Результативность вакцинации оценивали по выявлению IgGs в крови не ранее, чем через 42 дня после ее начала (в среднем через $54,4 \pm 11,9$ сут.) и по частоте инфицирования SARS-CoV-2. У пациентов с COVID-19 в анамнезе иммунизацию считали позитивной при нарастании уровня АТ более 25% от исходного показателя.

Антитела класса IgGs, включая RBD-домен (согласно инструкции производителя), определяли методом ИФА с использованием тест-системы "SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ" производства АО "Вектор-Бест" (Новосибирск, Россия). Положительным считали уровень IgGs 10 BAU/ml и более, предельной величиной измерения был уровень 501 BAU/ml.

О динамике функции почечного трансплантата судили по показателю креатинина в плазме крови (Cr) до и после вакцинации.

Статистический анализ: при нормальном распределении непрерывных переменных рассчитывали средние значения ($M \pm m$), а в случаях их распределения, отличного от нормального – медиану, Me (25; 75). Сравнительный анализ средних показателей выполняли с помощью Т-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни. Категориальные переменные выражались числом или процентом и их различия оценивались методом χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса и использованием точного критерия Фишера. При сравнении переменных значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Для статистической обработки данных использовали пакет программ SPSS (версия 22).

Результаты

В группе 1 (с контролем IgGs до вакцинации) 7 из 67 (10,4%) РПТ оказались инфицированными SARS-CoV-2 в течение 35 сут. после введения первой дозы вакцины и были исключены из дальнейшего анализа.

У 24 из оставшихся 60 пациентов перед вакцинацией выявлены IgGs, свидетельствовавшие о перенесенной ранее SARS-CoV-2-инфекции, тогда как 36 человек были исходно серонегативными. В целом в группе 1 позитивный ответ на иммунизацию выявлен у 40% пациентов (табл. 3), причем у пациентов с COVID-19 в анамнезе доля таких РПТ оказалась достоверно выше, чем в исходно серонегативной подгруппе (ОШ 8,3 (95% ДИ: 2,5; 27,8), $p < 0,001$), также как и уровень IgGs после вакцинации (рис. 1). У РПТ группы 1, ранее перенесших COVID-19, показатель

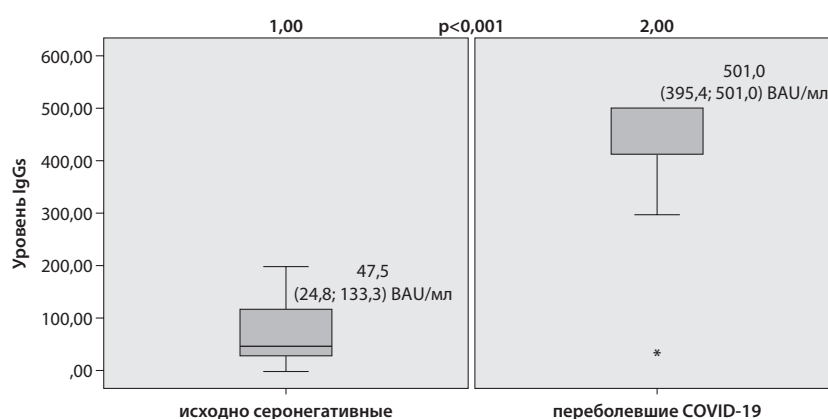


Рис. 1. Сравнение уровня IgGs после вакцинации в группе 1: у исходно серонегативных РПТ (1) и у пациентов, перенесших COVID-19 (2).

Fig. 1. Comparison of the level of antibody IgGs after vaccination in group 1: in initially seronegative RTR (1) and in patients who underwent COVID-19 (2).

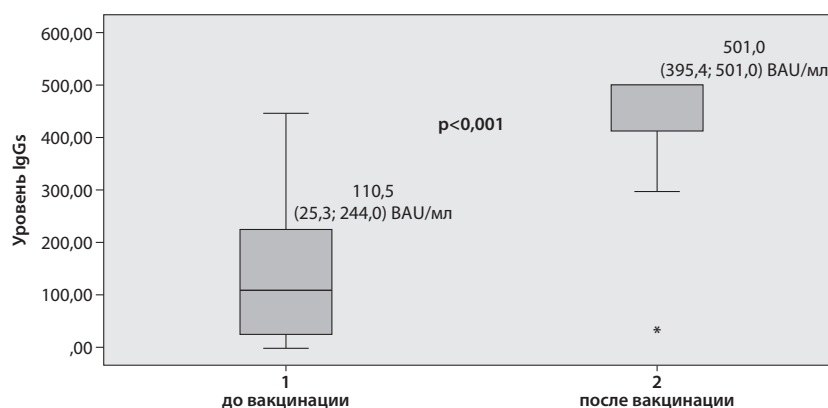


Рис. 2. Динамика уровня IgGs у пациентов группы 1 с COVID-19 в анамнезе: 1 – до начала иммунизации, 2 – после ее завершения.

Fig. 2. Dynamics of IgGs levels before (1) and after vaccination (2) in group 1 RTR who had previously undergone COVID-19.

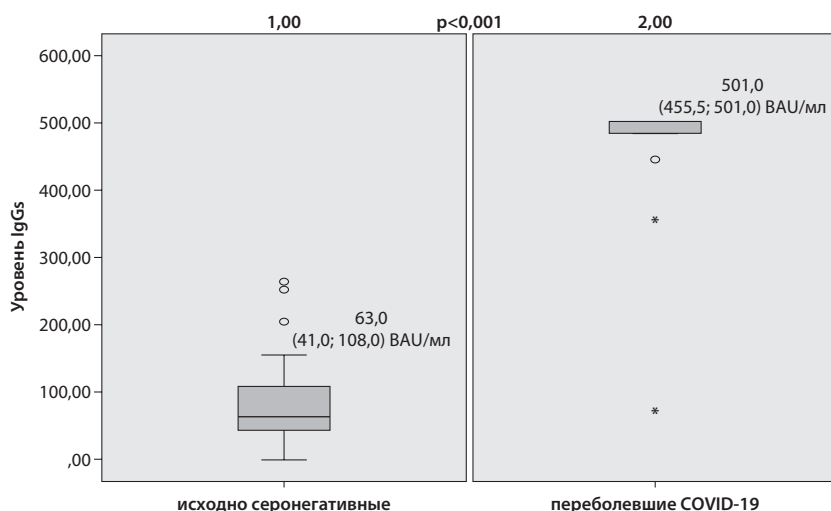


Рис. 3. Сравнение уровня IgGs после вакцинации в группе 2: у исходно серонегативных РПТ (1) и у пациентов, перенесших COVID-19 (2).

Fig. 3. Comparison of IgGs levels after vaccination in group 2: in initially seronegative RTR (1) and in patients who underwent COVID-19 (2).

IgGs после иммунизации возрастал достоверно в сравнении с исходным (рис. 2).

На результаты иммунизации не оказывали влияние возраст реципиентов, функция почечного трансплантата и характер иммуносупрессии. У ответивших и не ответивших на вакцинацию пациентов доля РПТ моложе 55 лет оказалась сопоставимой и составила 58,2% против 69,4%, $p=0,4$. Точно также в сравниваемых подгруппах не достигали статистической значимости различия в уровне креатинина в плазме крови на момент вакцинации ($126,4 \pm 27,6$ мкмоль/л против $121,8 \pm 39,7$ мкмоль/л, соответственно, $p=0,7$) и частота применения 3-компонентной иммуносупрессии (75,0% и 80,6%, соответственно, $p=0,8$).

В группе 1 у 5 из 60 (8,3%) РПТ через $69,4 \pm 23,2$ сут после начала вакцинации была диагно-

стирована SARS-CoV-2-инфекция, причем 4 из них оставались серонегативными, а пациент с сероконверсией имел низкий уровень IgGs (32 BAU/ml). 1 больной умер от ОРДС.

В группе 2 (без контроля уровня IgGs до вакцинации) 7 из 77 (9,1%) РПТ заболели COVID-19 в течение 35 сут после начала иммунизации и были исключены из дальнейшего анализа. В связи с отсутствием данных об исходном уровне IgGs в группе 2 у РПТ с COVID-19 в анамнезе оценить результативность вакцинопрофилактики не представлялось возможным. Все эти пациенты оказались серопозитивными (табл. 4).

В подгруппе условно не инфицированных до вакцинации доля РПТ с позитивными IgGs после иммунизации была достоверно ниже – 40,7%, по сравнению с больными, имевшими манифестную форму COVID-19 ($p < 0,001$). При этом уровень антител в сравниваемых подгруппах также значительно различался (рис. 3), как и у пациентов группы 1.

2 из 70 (2,8%) РПТ группы 2 оказались инфицированы SARS-CoV-2 через 63 сут. и 150 сут. после начала вакцинации. В обоих случаях после вакцинопрофилактики сероконверсия не была достигнута. Фатальных исходов не было.

Иммунизация не влияла на функцию почечного трансплантата. Уровень креатинина в плазме до и после вакцинации в целом у всех обследованных оставался на прежнем уровне и составил $132,8 \pm 45,9$ мкмоль/л и $133,8 \pm 47,9$ мкмоль/л, соответственно, ($p=0,6$).

Таблица 3 | Table 3

Результаты вакцинации в группе 1 (с контролем АТ до вакцинации)				
Vaccination results in group 1 (with antibody control before vaccination)				
Гуморальный ответ на вакцинацию	Всего, n (%)	Серонегативные до вакцинации РПТ, n (%)	Серопозитивные до вакцинации РПТ, n (%)	p
позитивный	24 (40%)	9 (23,1%)	15 (71,6%)	0,001
негативный	36 (60%)	30 (76,9%)	6 (28,4%)	0,001

Таблица 4 | Table 4

Частота выявления АТ IgGs в группе 2 (без контроля АТ до вакцинации)			
Frequency of detection of antibody IgGs in group 2 (without antibody control before vaccination)			
Подгруппы	Условно неинфицированные SARS-CoV-2 до вакцинации (1), n (%)	РПТ с COVID-19 в анамнезе (2), n (%)	p
IgGs +	22 (40,7%)	16 (100%)	0,001
IgGs -	32 (59,3%)	0	0,001

Таблица 5 | Table 5

Частота нежелательных явлений
при вакцинопрофилактике COVID-19 у РПТ

Frequency of adverse events during COVID-19 vaccination in RTR

События	Число случаев, п/%
Боль в области инъекции	82/56,6%
Слабость, общее недомогание	16/11,0%
Лихорадка	8/5,5%
Диарея	2/0,01%

Серьезные нежелательные явления при вакцинации от новой коронавирусной инфекции в настоящем исследовании не выявлены. Наиболее частым побочным эффектом была локальная боль в области инъекции, которую наблюдали у 56,6% пациентов. Еще у 16,5% РПТ отмечали гриппоподобный синдром (табл. 5).

Обсуждение и заключение

Общепринятая вакцинопрофилактика COVID-19 у РПТ, получающих постоянную иммуносупрессивную терапию для поддержания функции почечного трансплантата, по данным многочисленных исследований, оказалась недостаточно эффективной [21-29]. Согласно результатам, полученным Cucchiari D. et al., после применения вакцины mRNA-1273 (Moderna) у реципиентов солидных органов, из которых 89,9% были РПТ, гуморальный ответ наблюдали лишь у 29,9% пациентов и ещё у 35,0% – клеточный иммунный ответ (S-ELISpot) [30]. Эти данные подтверждаются мета-анализом Lee A.R.Y.B. et al., которые показали, что после традиционной иммунизации разными типами вакцин сероконверсия у подобной категории пациентов наблюдалась только в 27 (16-42)% случаев [31]. Таким образом, более 70% РПТ после вакцинации оставались в группе риска инфицирования SARS-CoV-2, что не противоречит и нашим результатам. В настоящем анализе сероконверсия после иммунизации не была достигнута у 76,9% РПТ в группе 1 (с контролем АТ до вакцинации) и 59,3% пациентов группы 2 (без определения исходного уровня АТ), которых условно считали не инфицированными вирусом. Обращало на себя внимание, что в обеих группах после вакцинопрофилактики показатель IgGs был достоверно выше у пациентов с COVID-19 в анамнезе по сравнению с исходно серонегативными РПТ. Эти данные, несмотря на некоторые ограничения настоящего исследования, связанные с отсутствием возможности оценки Т-клеточного ответа, согласуются с результатами Azzi Y. et al. При подобном сравнительном анализе авторы также продемонстрировали различия в уровне определяемых IgGs (13,3 (95% CI, 7,59-16,20) против 6,3 (95% CI, 1,22-15,6), соответственно, $p < 0,01$ [9].

В отличие от некоторых других публикаций мы не выявили негативного влияния на результаты вакцинации таких факторов, как возраст пациентов, функция почечного трансплантата и интенсивность иммуносупрессии [23, 26, 30, 32]. В частности, результативность иммунизации у наших пациентов не зависела от применения в комплексной терапии препаратов микофеноловой кислоты, что в определенной степени не противоречит мнению Cucchiari D. et al., согласно которому поддерживающая иммуносупрессия не ассоциируется с низким гуморальным ответом на введение вакцины [30]. В то же время авторы отмечают, что усиление ИСТ с применением антиtimoцитарного глобулина в течение года до вакцинопрофилактики ухудшает ее результаты [30]. Заболеваемость COVID-19 у РПТ после иммунизации колеблется в диапазоне от 1,5% до 7,8% [21, 26, 33]. В нашем наблюдении частота инфицирования SARS-CoV-2 в поствакцинальном периоде составила 5,4% (у 7 из 130 РПТ), причем у 6 из заболевших пациентов сероконверсия не была достигнута, а в одном случае определялся низкий уровень IgGs. Умер один больной, причиной его смерти был ОРДС.

Применение вакцин от COVID-19 у РПТ, по данным литературы, имеет сопоставимую с контролем частоту нежелательных явлений (НЯ) и безопасно в отношении развития морфологически верифицированных кризов отторжения [26, 31]. Как отмечают израильские исследователи, одним из наиболее частых НЯ (у 52,2% РПТ) была локальная боль в области инъекции; реже наблюдали общую симптоматику – у 19,2% пациентов [26]. У наших пациентов подобные явления выявляли в 56,6% и 16,5% случаев, соответственно. В поствакцинальном периоде мы также не диагностировали кризы отторжения; уровень креатинина в плазме крови до и после иммунизации оставался в пределах прежних значений.

Недавние публикации, свидетельствующие о возможности применения усиленных схем с 3-кратным введением вакцин у РПТ, включая их гетерогенные комбинации, демонстрируют более высокую результативность иммунизации, достигающую 67-70% [34-38]. На основании этих данных, с целью повышения эффективности вакцинопрофилактики в октябре 2021 г. ВОЗ были разработаны временные рекомендации по использованию дополнительной дозы вакцины у иммунокомпроментированных пациентов, ранее не инфицированных SARS-CoV-2 [39].

Таким образом, результаты, полученные в российской популяции РПТ с применением отечественных вакцин, подтверждают данные зарубежных исследователей о низкой частоте гуморального ответа при использовании стандартных протоколов вакцинации от COVID-19. Модификация вакцинопрофилактики у этой категории пациентов требует дальнейших исследований для получения доказательств безопасности и продолжительности защиты при

применении усиленных схем иммунизации разными типами вакцин. Не менее актуальным направлением профилактики COVID-19 у РПТГ, наряду с вакцинацией, является использование моноклональных нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 пролонгированного действия, эффективность которых в настоящее время интенсивно изучается.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов: И.Г.К. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста статьи; Н.Ф.Ф. – концепция исследования, общее руководство; Л.И.Н. – проведение лабораторных исследований, редактирование текста статьи; С.С.Б. – проведение лабораторных исследований; Е.В.В. – сбор и обработка клинических данных; В.Е.В., И.В.О., Е.С.И., В.А.Б., М.Е.М., И.А.С., А.А.С. – сбор клинических данных.

Authors contribution: I.G.K. – the concept and design of the study, statistical data processing, writing the text of the article; N.F.F. – the concept of the study, supervision; L.I.N. – conducting laboratory tests, editing the text of the article; S.S.B. – conducting laboratory tests; E.V.V. – data collection and analysis; V.E.V., I.V.O., E.S.I., V.A.B., M.E.M., I.A.S., A.A.S. – data collection.

Список литературы

1. Cravedi P., Moti S.S., Azzi Y. et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant*. 2020. 20(11):3140-3148. doi: 10.1111/ajt.16185
2. Raja M.A., Mendoza M.A., Villavicencio A. et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of current literature. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021. 35(1):100588. doi: 10.1016/j.trre.2020.100588
3. Marinak S., Tziakas S., Korogiannou M. et al. A systematic review of COVID-19 infection in kidney transplant recipients: a universal effort to preserve patients' lives and allografts. *J Clin Med*. 2020. 9(9):2986. doi: 10.3390/jcm9092986
4. Kremer D., Pieters T.T., Verhaar M.C. et al. A systematic review and meta-analysis of COVID-19 in kidney transplant recipients: lessons to be learned. *Am J Transplant*. 2021. 21:3936-3945. doi: 10.1111/ajt.16742
5. Fisher A.M., Schlaoui D., Mulloy M. et al. Outcomes of COVID-19 in hospitalized solid organ transplant recipients compared to a matched cohort of non-transplant patients at a national healthcare system in the United States. *Clin Transplant*. 2021. 35(4):e14216. doi: 10.1111/ctr.14216
6. Hilbrands L.B., Duivenvoorden R., Vart P., et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant*. 2020. 5(11):1973-1983. doi: 10.1093/ndt/gfaa261
7. Azzi Y., Parides M., Alani O. et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients at the epicenter of pandemics. *Kidney Int*. 2020. 98(6):1559-1567. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.004
8. Khairallah P., Aggarwal N., Awan A.A. et al. The impact of COVID-19 on kidney transplantation and the kidney transplant recipient – One year into the pandemic. *Transpl Int*. 2021. 34(4):612-621. doi: 10.1111/tri.13840
9. Azzi Y., Raees H., Wang T. et al. Risks factors associated with poor response to COVID-19 vaccination in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2021. 100(5):1127-1128. doi: 10.1016/j.kint.2021.08.019
10. Ao G., Wang Y., Qi X. et al. The association between severe or death COVID-19 and solid organ transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021. 35(3):100628. doi: 10.1016/j.trre.2021.100628
11. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. 382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
12. Ким И.Г., Артюхина Л.Ю., Фролова Н.Ф. и др. SARS-CoV-2 инфекция у реципиентов почечного трансплантата. *Нефрология и диализ*. 2021. 23(2):174-184. doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-174-184
- Kim I.G., Artyukhina L.Yu., Frolova N.F. et al. SARS-CoV-2 infection in kidney transplant recipients. *Nephrology and Dialysis*. 2021. 23(2):174-184. doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-174-184
13. Pfizer and BioNTech conclude phase 3 study of COVID-19 vaccine candidate, meeting all primary efficacy endpoints. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>. Accessed 18 Nov 2020.
14. Promising interim results from clinical trial of NIH Moderna COVID-19 Vaccine. In: National Institutes of Health (NIH). <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/promising-interim-results-clinical-trial-nih-moderna-covid-19-vaccine>. Accessed 25 Nov 2020.
15. Logunov D.Y., Dolzhenkova I.V., Zubkova O.V. et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020. 396(10255):887-897. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3
16. Logunov D.Y., Dolzhenkova I.V., Shcheblyakov D.V. et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021. 397(10275):671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3
17. Voysey M., Clemens S.A.C., Madhi S.A. et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021. 397(10269):99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1
18. Sadoff J., Gray G., Ch B. et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021. 384(23):2187-2201. doi: 10.1056/NEJMoa2101544
19. Nordström P., Ballin M., Nordström A. et al. Risk of infection, hospitalisation, and death up to 9 months after a second

dose of COVID-19 vaccine: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet*. 2022. 399(10327):814-823. doi: 10.1056/NEJMoa2101544

20. Chia P.Y., Ong S.W.X., Chiew C.J. et al. Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine-breakthrough infections: a multi-center cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2022. 28(4):612.e1-612.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.010

21. Bertrand D., Hamzaoui M., Lemée V. et al. Antibody and T cell response to SARS-CoV-2 messenger RNA BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2021. 32(9):2147-2152. doi: 10.1681/ASN.2021040480

22. Devresse A., Saad Albichr I., Georgery H. et al. T-cell and antibody response after 2 doses of the BNT162b2 vaccine in a Belgian cohort of kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2021. 105(10):e142-e143. DOI: 10.1097/TP.0000000000003892

23. Boyarsky B.J., Werbel W.A., Avery R.K. et al. Immunogenicity of a Single Dose of SARS CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*. 2021 325(17):1784-1786. doi:10.1001/jama.2021.4385

24. Boyarsky B.J., Werbel W.A., Avery R.K. et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*. 2021. 325(21): 204-2206. doi:10.1001/jama.2021.7489

25. Marion O., Del Bello A., Abravanel F. et al. Safety and immunogenicity of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in recipients of solid organ transplants. *Ann Intern Med*. 2021. 174(9):1336-1338. doi: 10.7326/M21-1341

26. Grupper A., Rabinovich L., Schwartz D. et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant* 2021. 21(8):2719-2726. doi: 10.1111/ajt.16615.

27. Benotmane I., Gautier-Vargas G., Cognard N. et al. Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Kidney Int*. 2021. 99(6):1498-1500. doi: 10.1016/j.kint.2021.04.005

28. Rincon-Arevalo H., Choi M., Stefanski A.L. et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci Immunol*. 2021. 6(60):eabj1031. doi: 10.1126/sciimmunol.abj1031

29. Rozen-Zvi B., Yabav D., Agur T. et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021. 27(8):1173.e1-1173.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.028

30. Cucchiari D., Egri N., Bodro M. et al. Cellular and humoral response after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021. 21(8):2727-2739. doi: 10.1111/ajt.16701

31. Lee A.R.Y.B., Wong S.Y., Chai L.Y.A. et al. Efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised patients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022. 376:e068632. doi: 10.1136/bmj-2021-068632

32. Stumpf J., Siepmann T., Lindner T. et al. Humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 vaccination in renal transplant versus dialysis patients: A prospective, multicenter observational study using mRNA-1273 or BNT162b2 mRNA vaccine. *Lancet Reg Health Eur*. 2021. 9:100178. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100178

33. Bertrand D., Laurent C., Lemée V. et al. Efficacy of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody prophylaxis and vaccination on the Omicron variant of COVID-19 in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2022. 102(2):440-442. doi: 10.1016/j.kint.2022.05.007

34. Kamar N., Abravanel F., Marion O. et al. Three Doses of an mRNA COVID-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2021. 385(7):661-662. doi: 10.1056/NEJMc2108861

35. Jalali V., Scherzer S., Zeitlinger M. Improved immunogenicity against SARS-CoV-2 in a solid-organ transplant recipient by switching vaccines. Letter to the Editor. *Clin Microbiol Infect*. 2021. 27(10):1529-1530. doi: 10.1016/j.cmi.2021.06.022

36. Hall V.G., Ferreira V.H., Ku T. et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2021. 385(13):1244-1246. doi: 10.1056/NEJMc2111462

37. Parker E.P.K., Desai S., Marti M. et al. Response to additional COVID-19 vaccine doses in people who are immunocompromised: a rapid review. *Lancet*. 2022. 10(3):E326-E328. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00593-3

38. Werbel W.A., Boyarsky B.J., Ou M.T. et al. Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med*. 2021. 174(9):1330-1332. doi: 10.7326/L21-0282

39. Interim recommendations for an extended primary series with an additional vaccine dose for COVID-19 vaccination in immunocompromised persons. Interim guidance. WHO. 26 October 2021, available on the SAGE COVID-19 webpage: <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials>.

Дата получения статьи: 28.07.2022

Дата принятия к печати: 21.11.2022

Submitted: 28.07.2022

Accepted: 21.11.2022