

МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ  
им. Г.Н.ГАБРИЧЕВСКОГО

ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №52, г. Москва

## Вакцинация от COVID-19 реципиентов почечного трансплантата

*Ким И.Г., Виноградов В.Е., Володина Е.В., Новикова Л.И.*

27 мая 2022 г., Санкт-Петербург

# Распространенность COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата (РПТ)

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Группы	Частота инфицирования SARS-CoV-2
Реципиенты почечного трансплантата (Azzi Y., et al., 2020, n=975)	23,4%
Общая популяция	0,5% - 15%

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

## Заболееваемость COVID-19 после трансплантации почки (ERA-EDTA Registry, 2020-2021)

Страна	Число заболевших/умерших	Летальность, %
Австрия (07/05/2021)	195/18	9,2
Дания (01/02/2021)	56/9	16,1
Франция (22/04/2020)	432/58	13,4
Италия (20/04/2020)	218/54	24,8
Ирландия (04/06/2020)	27/4	14,8
Испания (24/12/2020)	1405/245	17,4
Швеция (12/05/2021)	344/26	7,6
Великобритания, Шотландия (12/05/2020)	22/6	27,3

**Россия (Москва, ГКБ 52, 2021)**

**279/31**

**11,1/13,9 (стац)**

Общая популяция

0,6-10%

# Особенности течения COVID-19 у РПТ

## Доклад Ким И.В.

Группы	Частота легкого течения	Частота средне-тяжелого и тяжелого течения
<b>Реципиенты почечного трансплантата</b>  <i>Alfishawy M., et al., 2020; Lubetzky M., et al., 2020</i> <i>Azzi Y., et al., 2021</i>  <i>Ким И.Г. и соавт, 2021</i>	22-28%    20,1%	72-78%  32-100%  79,9%
<b>Общая популяция</b>  <i>Wu Z., McGoogan JM., 2020; Perico L., et al., 2000</i>	81%-83%	17-19%

# Результаты вакцинации от COVID-19 реципиентов почечного трансплантата

	Общие данные, сероконверсия, %	BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), сероконверсия, %	mRNA-1273 (Moderna), сероконверсия, %	p
Marion O., et al., 2021		33,8		
Grupper A, et al., 2021		37,5		
Boyarsky B.J., et al., 2021		54,0		
Lee A.R.Y.B. et al., 2021 (мета-анализ)	27 (16-42)			
Cucchiari D. et al., 2021			29,9	
Benotmane I., et al., 2021			47,8	
Azzi Y., et al., 2021		31,2	33,3	НЗ
Stumpf J., et al., 2021		26,0	49,0	0,001

Доклад Ким И.В.

## **Цель исследования:**

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

**Оценить эффективность и**

**безопасность вакцинопрофилактики**

Доклад Ким И.В.

**COVID-19 у реципиентов почечного**

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

**трансплантата**

# Дизайн исследования

**144 реципиента почечного трансплантата (РПТ)**

**Возраст  $51,9 \pm 11,3$  лет (муж. 66,2%)**

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург



**Группа 1 (n= 67)**

**(с контролем уровня АТ  
перед вакцинацией)**

**Группа 2 (n=77)**

**(без контроля уровня АТ  
перед вакцинацией)**

**Срок после трансплантации почки (ТП)**

**$75,1 \pm 65,5$  мес.**

**Длительность наблюдения после вакцинации**

**$66,8 \pm 28,3$  сут.**

# Дизайн исследования (II)

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

Поддерживающая иммуносупрессивная терапия (ИСТ):



**3-компонентная (79% РПТ)**

преднизолон

ингибиторы кальцинейрина

(такролимус, циклоспорин)

препараты микофеноловой кислоты/азатиоприн

либо эверолимус



**2-компонентная (21%РПТ)**

преднизолон

ингибиторы кальцинейрина

## Дизайн исследования (III)

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»  
совместно с Ассоциацией Нефрологов и

**Эффективность вакцинации** оценивали по выявлению антител (АТ)

IgG класса к S-белку (IgGs)\* в крови у исходно серонегативных РПТ

не ранее, чем через 42 дня после введения 1 дозы вакцины;

у пациентов с COVID-19 в анамнезе - по динамике АТ до и после

**вакцинации.**

\* АТ к RBD (рецептор-связывающему домену) S-белка обладают нейтрализующей активностью в отношении вируса SARS-CoV-2

# Результаты вакцинации в группе 1

(с контролем АТ до вакцинации)

Доклад Ким И.В.

**7 из 67 (10,4%) РПТ были инфицированы SARS-CoV-2 в первые 35 сут. после начала вакцинации (исключены из дальнейшего анализа).**

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Иммунный ответ на вакцинацию	Всего, n= 60 (100%)	Серонегативные до вакцинации РПТ, n=39 (100%)	РПТ с COVID-19 в анамнезе n=21 (100%)	p
Позитивный	24 (40%)	9 (23,1%)	15 (71,6%)	0,001
Негативный	36 (60%)	30 (76,9%)	6 (28,4%)	0,001

Доклад Ким И.В.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

**Сравнение уровня АТ после вакцинации у исходно серонегативных РПТ и у пациентов с COVID-19 в анамнезе**

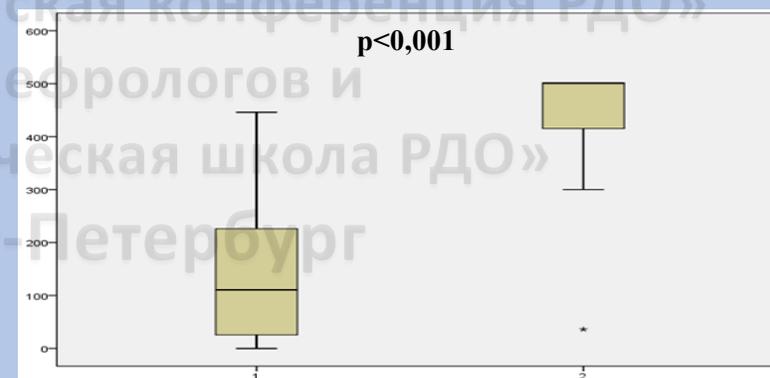
Иммунный ответ	Серонегативные РПТ до вакцинации (1)	РПТ с COVID-19 в анамнезе (2)	p
IgGs (BAU/мл)	47,5 (24,8; 133,3)	501,0 (395,4; 501,0)	0,001



**Динамика уровня IgGs до и после вакцинации у РПТ с COVID-19 в анамнезе**

(вакцинация выполнялась через  $8,8 \pm 3,9$  мес. после болезни)

Показатель	До вакцинации	После вакцинации	p
IgGs (BAU/мл)	110,5 (25,3; 244,0)	501,0 (395,4; 501,0)	0,001



## Результаты вакцинации в группе 1 (III) (с контролем АТ до вакцинации)

### Факторы, не влиявшие на эффективность вакцинации

Факторы	Сероконверсия+	Сероконверсия-	p
Возраст, г	51,5±12,6	52,0±10,5	НЗ
Уровень креатинина в плазме крови, мкмоль/л	134,7±36,8	121,8±39,7	НЗ

Иммунный ответ	2-компонентная ИСТ, n=13/100%	3-компонентная ИСТ, n=47/100%	p
Сероконверсия+	6/ 46,2%	18/ 38,3%	НЗ
Сероконверсия-	7/ 53,8%	29/ 61,7%	НЗ

## Результаты вакцинации в группе 1 (III) (с контролем АТ до вакцинации)

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»  
совместно с Ассоциацией Нефрологов и

Показатели	Число случаев	Комментарии
Заболеваемость COVID-19 (после вакцинации)	5 из 60 (8,3%)	4 из 5 РПТ были серонегативными до и после вакцинации, у 1 исходно серонегативного пациента после вакцинации выявлены IgGs - 36 ВАУ/мл
Смертность	1 из 60 (1,6%)	Причина смерти - ОРДС
Срок инфицирования SARS-CoV-2 от начала вакцинации, сут.	69,4±23,1	

# Результаты вакцинопрофилактики COVID-19 в группе 2 (I) (без контроля АТ до вакцинации)

- 7 из 77 (9,1%) больных оказались инфицированы **SARS-CoV-2** в течение первых 35 сут. после начала вакцинации (исключены из дальнейшего анализа).
- 32 из 54 (**59,3%**) РПТ оказались серонегативными после вакцинации.

Иммунный ответ на вакцинацию	Условно неинфицированные SARS-CoV-2 до вакцинации (1), n=54 (100%)	РПТ с COVID-19 в анамнезе (2), n=16 (100%)	p
IgGs +	22 (40,7%)	16 (100%)	0,001
IgGs -	32 (59,3%)	0	0,001



63,0 (41,0; 108,0) BAU/ml

501,0 (455,5;501,0) BAU/ml

## Результаты вакцинации в группе 2 (II)

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»  
(без контроля АТ перед вакцинацией)

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

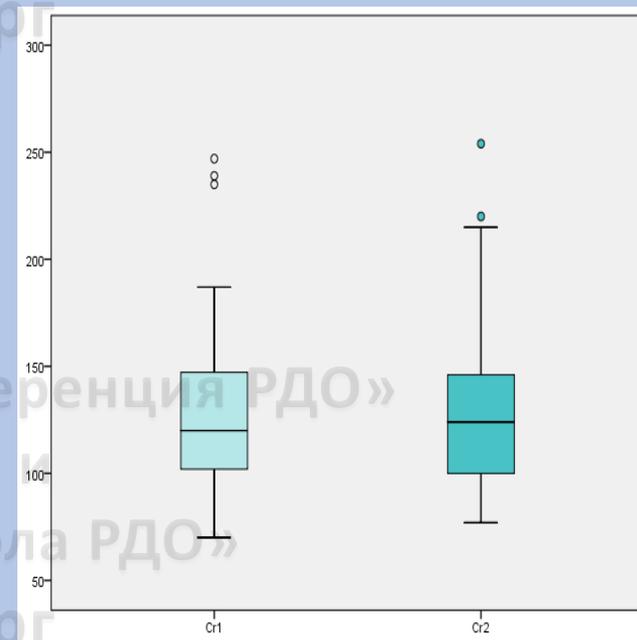
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Показатели	Число случаев, N=70	Комментарии
Заболеваемость COVID-19 после вакцинации	2 (2,8%)	Серонегативные после вакцинации
Смертность	0	-
Срок инфицирования SARS-CoV-2 после вакцинации, сут	63 и 150	-

# Влияние вакцинопрофилактики COVID-19 на функцию почечного трансплантата

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»  
совместно с Ассоциацией Нефрологов и  
«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»  
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Показатели	До вакцинации	Через 42 дня после начала вакцинации	p
Уровень креатинина в плазме крови (Cr), мкмоль/л	132,8±45,9	133,8±47,9	нз



# Побочные эффекты вакцинации

Доклад Ким И.В.

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

## **Выводы**

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

- **Вакцинация от новой коронавирусной инфекции после трансплантации почки безопасна и не влияет на функцию почечного трансплантата.**

- **Эффективность общепринятой вакцинопрофилактики COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата на фоне поддерживающей иммуносупрессивной терапии снижается до 40%.**

- **Иммунный ответ после вакцинации достоверно выше у пациентов с COVID-19 в анамнезе по сравнению с исходно серонегативными РПТ.**

# Результаты вакцинации от COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата

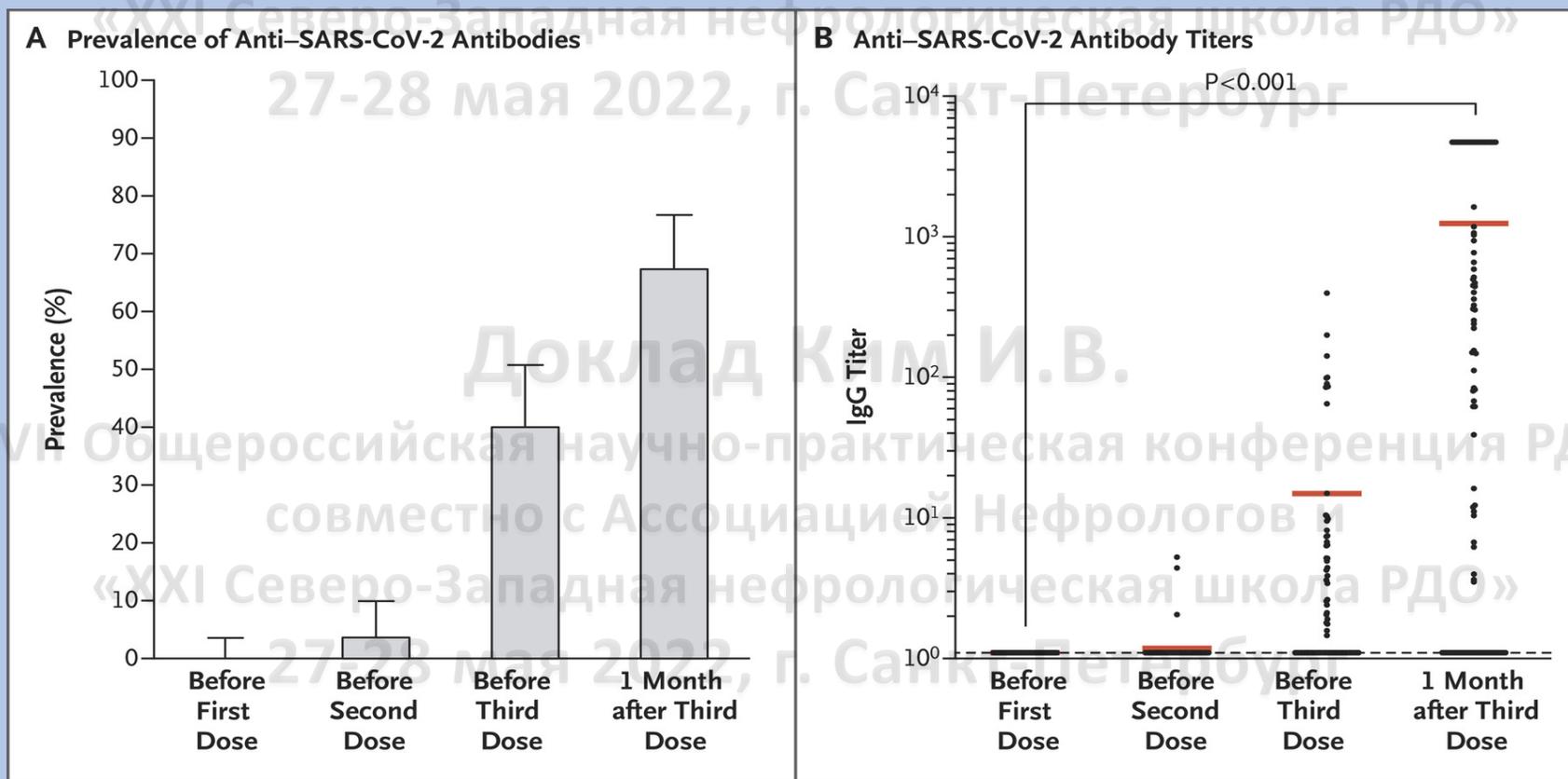
«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

	BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), серопозитивность, %	mRNA-1273 (Moderna), серопозитивность, %
Marion O., et al.(2021)	33,8	
Grupper A, et al.(2021)	37,5	
Boyarsky BJ, et al. (2021)	54,0	
Cucchiari D. et al. (2021)		29,9
Benotmane I., et al. (2021)		47,8
		42,0
Azzi Y., et al. (2021)	31,2	33,3
Stumpf J. et al. (2021)	26,0	49,0
<b>3 дозы вакцины</b>		
Kamar N., et al. (2021)	<b>68%</b>	
Hall V.G., et al. (2021)		<b>70%</b>

# Результаты вакцинации от COVID-19 после применения 3 дозы вакцины BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)

(101 реципиент солидных органов, из них 78 (77,2%) РПТ)

Схема вакцинации: 2 первые дозы вводили с интервалом 30 дней,  
3 дозу - через 61±1 день после введения 2 дозы



## Результаты вакцинации от COVID-19 после применения 3 дозы вакцины BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)

- Титр anti-SARS-CoV-2 АТ у серопозитивных РПТ увеличивался с  $36 \pm 12$  после введения 2 дозы вакцины до  $2676 \pm 350$  спустя 1 мес. после применения 3 дозы ( $p < 0,001$ ).
- После проведенной усиленной вакцинации BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) не выявлено ни одного случая COVID-19.
- Серьезных побочных эффектов не наблюдалось.
- Кризов отторжения не было, функция почечного трансплантата оставалась стабильной.

*Kamar N., et al. N Engl J Med, 2021;385(7):661-662.  
doi: 10.1056/NEJMc2108861*

# Иммунный ответ у РПТ после применения 3 дозы вакцины mRNA-1273 (Moderna) (рандомизированное контролируемое двойное-слепое исследование)

Схема вакцинации: 0, 1 и 3 мес.

Рандомизация 1:1 (n=120) через 2 мес. после введения 2 дозы вакцины

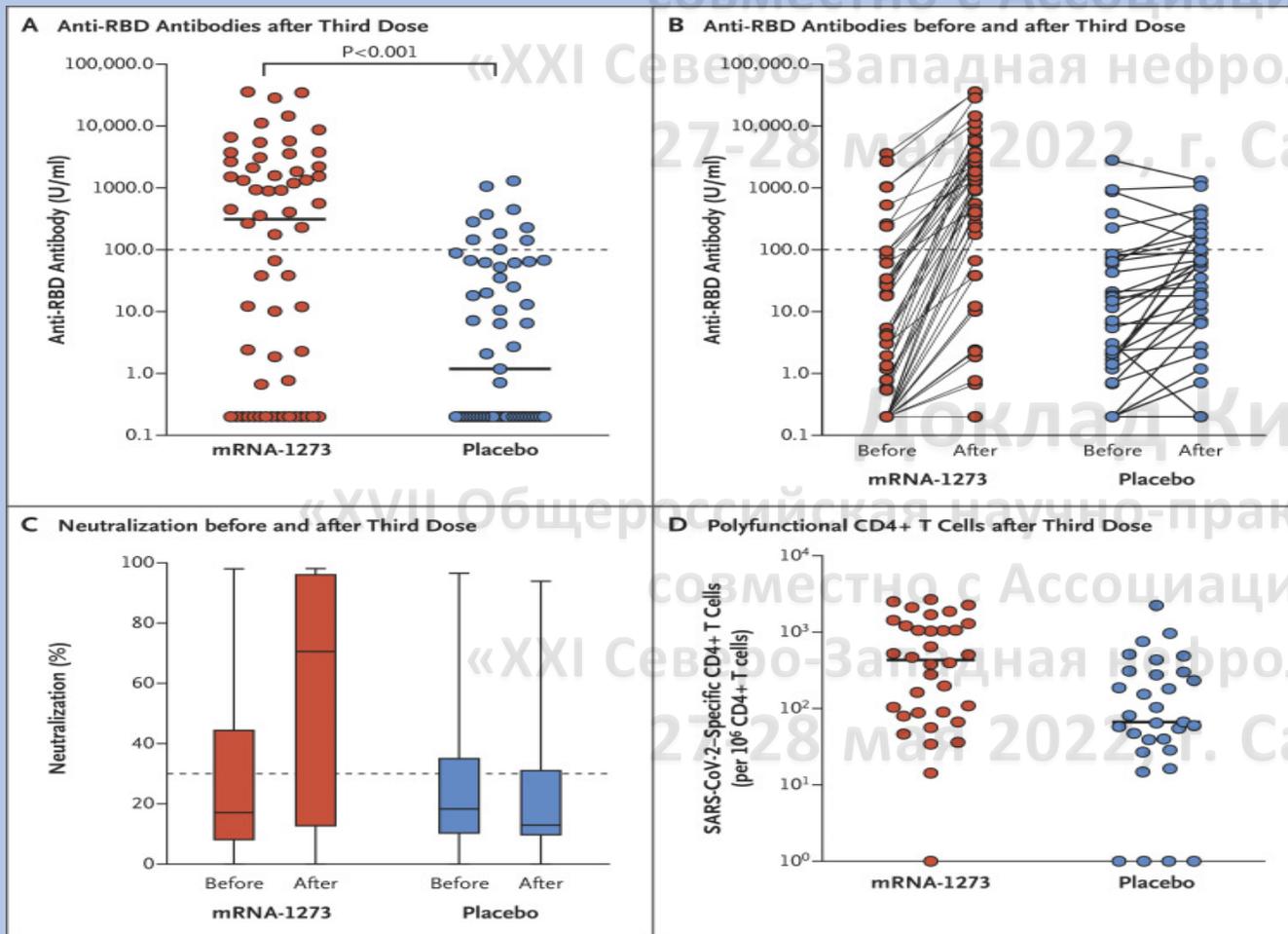


Рис. А. Уровни антител к RBD в группе мРНК-1273 (60 РПТ) и в группе плацебо (57 РПТ) после введения третьей дозы вакцины. Относительный риск превышения порогового значения в группе мРНК-1273 (55%) по сравнению с группой плацебо (18%) составил 3,1 (95% ДИ от 1,7 до 5,8; P<0,001).

Рис. В. Уровни антител к RBD до и после введения третьей дозы вакцины.

Рис. С. Нейтрализующая активность АТ до и после введения третьей дозы вакцины. Относительный риск превышения 30%-порога активности АТ в группе мРНК-1273 (60%) по сравнению с группой плацебо (25%) составил 2,4 (95% ДИ от 1,5 до 4,0).

Рис. D. CD4+ Т-клеточный ответ в группе мРНК-1273 (34 РПТ) и в группа плацебо (31 РПТ). Число выявленных Т-клеток, специфичных к SARS-CoV-2, после введения третьей дозы вакцины составило 432 против 67 на 10<sup>6</sup> CD4+ Т-клеток, соответственно (95% ДИ от 46 до 986).

# Промежуточные рекомендации по применению дополнительной дозы вакцины для вакцинопрофилактики COVID-19 у лиц с ослабленным иммунитетом

Временное руководство разработано на основе рекомендаций Стратегической консультативной группы экспертов (Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) ВОЗ по иммунизации (на заседании 5 октября 2021 года)

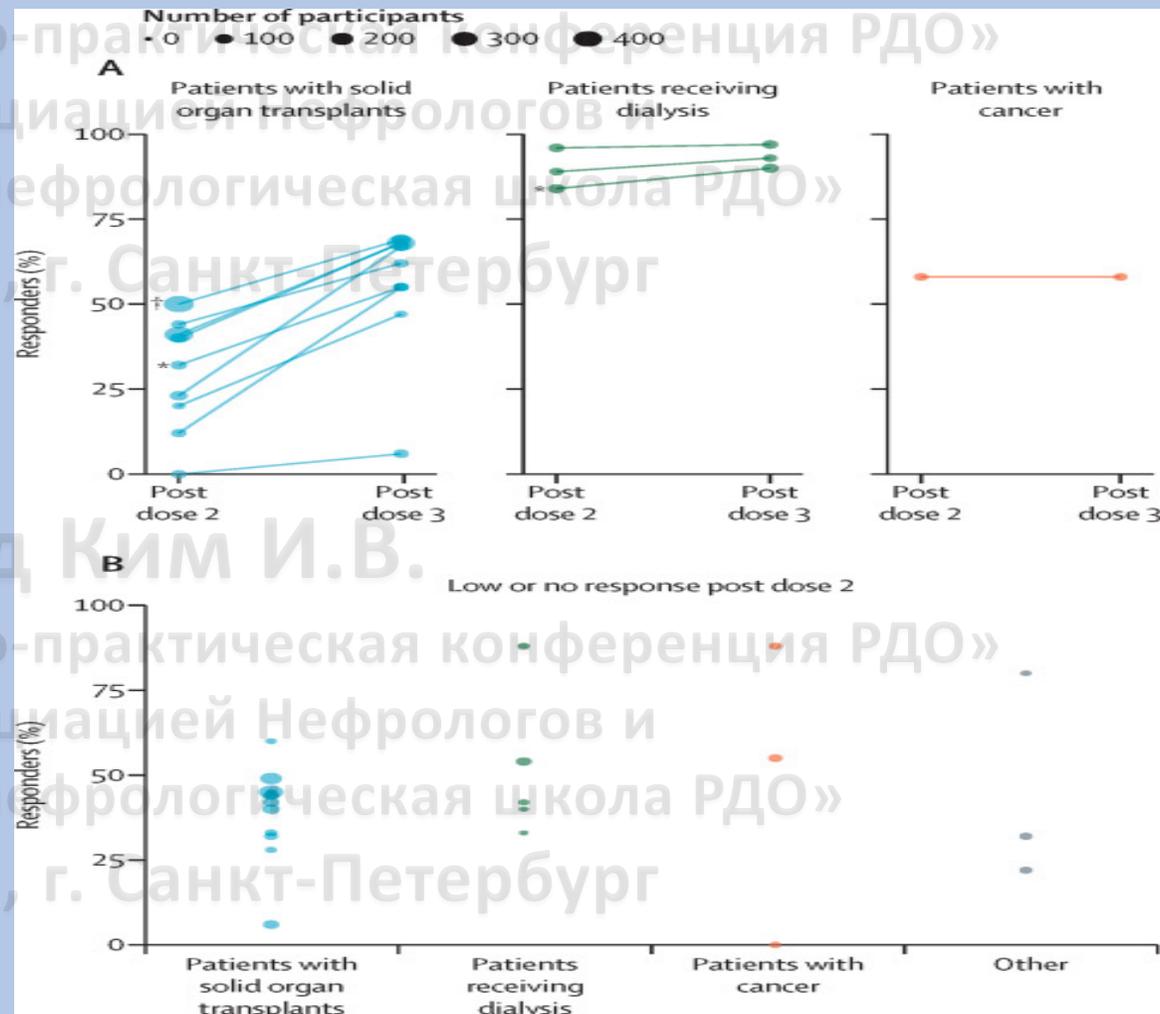


## Response to additional COVID-19 vaccine doses in people who are immunocompromised: a rapid review

В анализ включены **23 публикации** (n=1722), из которых 2 с результатами рандомизированных контролируемых исследований и 21 – с наблюдательными данными (**13 источников** – с результатами вакцинации у РПТ).

Несмотря на значительные различия в графиках вакцинации, сроках отбора проб и критериях серологического ответа, отмечено, что применение дополнительных доз вакцины:

- повышает профиль реактогенности у людей с ослабленным иммунитетом при отсутствии серьезных побочных эффектов;
- повышает частоту иммунного ответа с 41% (IQR 23-58) после стандартной вакцинации до 67% (55-69);
- у лиц с низким или неопределяемым ответом на стандартную вакцинацию повышает частоту выявления IgGs АТ до 44% (IQR 32-55).



## Заключение

Таким образом, имеющийся в настоящее время опыт применения стандартных протоколов вакцинации от COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата определяет острую необходимость в разработке более эффективных подходов к вакцинопрофилактике этой категории больных с использованием модифицированных протоколов.

Дальнейших исследований требуют доказательства безопасности и продолжительности защиты, обеспечиваемой усиленными схемами вакцинации, включая исследования векторными, инактивированными и субъединичными вакцинами, информация о которых ограничена.