



# Подходы к вакцинации против новой коронавирусной инфекции у реципиентов солидных органов

В.Б.Полищук<sup>1</sup> ✉, М.П.Костинов<sup>1,2</sup>, А.А.Рыжов<sup>1</sup>, Н.А.Карчевская<sup>3</sup>, Е.А.Тарабрин<sup>3</sup>, Т.Э.Каллагов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, 5а

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., 3

## Резюме

Реципиенты солидных органов представляют собой группу высокого риска по всем неблагоприятным исходам, связанным с инфекцией SARS-CoV-2 вследствие проводимого иммуносупрессивного лечения и наличия у них сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, артериальная гипертензия. **Целью** обзора явилась оценка безопасности и способности к формированию поствакцинального иммунного ответа вакцин против новой коронавирусной инфекции (НКИ) у реципиентов солидных органов. **Заключение.** По данным анализа литературы показано, что вакцины против SARS-CoV-2 не вызывают необычных явлений в клинической картине у реципиентов солидных органов, однако у них регистрируются более низкие показатели поствакцинальных антител по сравнению с таковыми в общей популяции, особенно у лиц пожилого возраста, принимающих антимагнитолиты, трансплантация у которых выполнена недавно. Для таких пациентов необходима разработка альтернативных схем иммунизации против НКИ, что может включать введение > 2 бустерных доз или комбинированную схему с использованием разных типов вакцин, а также удвоение дозы вакцины.

**Ключевые слова:** COVID-19, трансплантация солидных органов, вакцинация, иммуносупрессия.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Исследование проводилось без участия спонсоров.

Для цитирования: Полищук В.Б., Костинов М.П., Рыжов А.А., Карчевская Н.А., Тарабрин Е.А., Каллагов Т.Э. Подходы к вакцинации против новой коронавирусной инфекции у реципиентов солидных органов. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 239–243. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-239-243

# Approaches to vaccination against the new coronavirus infection in solid organ recipients

Valentina B. Polishchuk<sup>1</sup> ✉, Mikhail P. Kostinov<sup>1,2</sup>, Alexey A. Ryzhov<sup>1</sup>, Natal'ya A. Karchevskaya<sup>3</sup>, Evgeniy A. Tarabrin<sup>3</sup>, Tajmuraz E. Kallagov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera: Malyy Kazenny per. 5a, Moscow, 105064, Russia

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>3</sup> N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department: Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090, Russia

## Abstract

Solid organ recipients represent a high risk group for all adverse outcomes associated with SARS-CoV-2 infection due to the immunosuppressive treatment and the presence of comorbidities such as cardiovascular disease, diabetes mellitus, and arterial hypertension. **The aim** of the study was to assess the ability of solid organ recipients to form immune response after vaccination against a new coronavirus infection and safety of the vaccines in this population. **Conclusion.** An analysis of the literature and the results obtained in Russia show that vaccines against SARS-CoV-2 do not cause unusual clinical events in recipients of solid organs. Levels of post-vaccination antibodies in these patients, especially in the elderly patients shortly after transplantation who take antimetabolites, are lower than in the general population. This group of patients needs alternative immunization schemes against the new coronavirus infection, which may include more than two booster doses or a combination of different types of vaccines, as well as doubling the vaccine dose.

**Key words:** COVID-19, solid organ transplant, vaccination, immunosuppression.

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

**Funding.** This work did not receive any external funding or support.

For citation: Polishchuk V.B., Kostinov M.P., Ryzhov A.A., Karchevskaya N.A., Tarabrin E.A., Kallagov T.E. Approaches to vaccination against new coronavirus infection in solid organ recipients. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 239–243 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-239-243

Пациенты, перенесшие трансплантацию солидного органа (ТСО), подвергаются особенно высокому риску неблагоприятного исхода в случае инфицирования SARS-CoV-2 [1–3]. Факторами риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (НКИ) являются как наличие коморбидных состояний (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия), которые у данных больных встречаются чаще, чем в общей популяции [2], так и пожизненная иммуносупрессивная терапия. Одновременно с этим, согласно предыдущему опыту работы с родственными вирусами SARS-CoV и MERS-CoV, показано, что у реципиентов, перенесших ТСО, можно ожидать длительное выделение вируса, при которой потенциально увеличиваются передаваемость, заболеваемость и смертность у пациентов данной группы.

С целью изучения связи между ТСО, тяжестью течения COVID-19 и смертностью *G.Ao et al.* проведен систематический обзор и метаанализ, по результатам которого показан более высокий риск смерти от COVID-19 у реципиентов, перенесших ТСО, по сравнению с таковым у лиц, ТСО у которых не проводилась (относительный риск – 1,54; 95-ый доверительный интервал – 1,03–2,32;  $p = 0,037$ ) [1].

Поскольку альтернативы лечения COVID-19 по-прежнему ограничены, вакцинация имеет ключевое значение для предотвращения заболевания, особенно у иммунокомпрометированных пациентов.

Целью работы явился анализ данных о формировании поствакцинального иммунного ответа и безопасности вакцин против НКИ у реципиентов солидных органов.

В настоящее время ряд вакцин против НКИ как в России, так и за рубежом успешно прошли испытания и одобрены к применению. Пациенты, перенесшие ТСО, из первоначальных испытаний вакцин были исключены. Однако с учетом того, что потенциальные преимущества вакцины, вероятно, перевешивают риски, связанные с инфекцией, специалистами Европейского общества по трансплантации органов и Американского общества по трансплантации рекомендуется вакцинация реципиентов, перенесших ТСО [4, 5]. Согласно рекомендациям Международного общества трансплантации сердца и легких (*International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT*) отмечено, что, поскольку ни одна из доступных в настоящее время вакцин против SARS-CoV-2 не основана на живых реплицирующихся вирусных векторах, все они приемлемы для реципиентов трансплантата. Рекомендуется проводить вакцинацию всех кандидатов на ТСО, т. е. введение вакцины до начала иммуносупрессивной терапии повышает иммуногенность вакцины. После трансплантации проведение вакцинации против НКИ рекомендовано не ранее чем через 1 мес., а в случае использования препаратов анти-Т- и В-клеточной терапии – через 3 мес. В случае, если 1-я доза вакцины была введена до ТСО, 2-ю рекомендуется вводить не ранее чем через 1 мес. после операции, а в случае применения препаратов, истощающих Т- и В-клетки, – не ранее чем через 3 мес. [6].

В настоящее время по объективным причинам отсутствуют данные рандомизированных исследований по безопасности, иммуногенности и эффективности вакцин против SARS-CoV-2 у реципиентов ТСО. При вакцинации здорового населения после введения 2 доз мРНК вакцин эффективность по предотвращению COVID-19 составила около 95 % [7]. Отмечены высокие концентрации S1-связывающего иммуноглобулина G и высокие титры нейтрализующих антител [8].

После введения 1-й дозы мРНК-вакцины антитела к спайковому белку SARS-CoV-2 определялись у 4–17 % вакцинированных реципиентов, перенесших ТСО [9–11]. При введении 2-й дозы вакцины доля серопозитивных пациентов увеличивалась до 18–54 % [9, 10, 12], при этом уровень антител был значительно выше у тех вакцинированных, у которых антитела появились уже после 1-й дозы вакцины [12].

По данным исследований, при проведении которых гуморальный иммунитет оценивался только после 2-й дозы вакцины, доля серопозитивных пациентов к спайковому белку SARS-CoV-2 составила 0–58,8 % [9, 13–23]. Самые низкие результаты получены при вакцинации реципиентов легких – по результатам одного из исследований приведены данные о вакцинированных пациентах ( $n = 46$ ), ни у одного из которых антиспайковых антител после введения 2 доз мРНК-вакцины не выявлено [16].

По результатам исследований, при проведении которых были сформированы контрольные группы, отмечено, что антитела вырабатывались у 98,5–100 % вакцинированных групп контроля, а их уровень был выше по сравнению с таковым у реципиентов солидных органов [13–15, 17, 21, 23]. При оценке свойств сыворотки крови у вакцинированных лиц в нейтрализации рSARS-2 показана эффективность у 57 % пациентов после ТСО и 94,8 % – у лиц группы здорового контроля [21].

Поствакцинальный клеточный иммунитет оценен по данным меньшего числа публикаций, однако их оказалось достаточно для демонстрации важности исследований в этом направлении. Как было показано выше, при вакцинации пациентов, которым была проведена трансплантация легких ( $n = 46$ ), антиспайковые антитела через 1 и 4–6 нед. после 2-й дозы вакцины не определялись ни у одного из вакцинированных. Однако при изучении клеточного иммунитета через 9 нед. после полной вакцинации Т-клетки, специфичные для SARS-CoV-2 (антиген S-RBD), выявлены у 4 из 12 обследованных (0,03 (0,007–0,06) % CD4<sup>+</sup> Т-клеток и 0,015 (0,005–0,03) % – CD8<sup>+</sup> Т-клеток) [16].

Обнадешивающие результаты по вакцинации пациентов после трансплантации почки и почки + поджелудочная железа представлены *D. Cucchiari et al.* В данном исследовании проводилось определение как гуморального, так и клеточного иммунитета после вакцинации 2 дозами мРНК-вакцины. Антитела к спайковому белку SARS-CoV-2 выявлены у 29,9 %, а клеточно-опосредованный ответ – у 54,7 % вакцинированных. Развитие как гуморального, так и клеточного ответа наблюдалось у 23 (19,6 %) пациентов.

В конечном итоге у 76 (65,0 %) пациентов отмечен какой-либо ответ на вакцину мРНК-1273, серонегативными оставались 41 (35,0 %) [22].

При рассмотрении показателей иммуногенности мРНК-вакцин сероконверсия отмечалась у пациентов с различными трансплантированными органами. Так, сероконверсия отмечена в 16,6–37,5 % случаев после пересадки почки [13–15, 18, 20], в 37,5–47,5 % случаев – после пересадки печени [15,17], 18–49 % – сердца [10, 15, 21], 0–24,7 % – легких [9, 16, 19]. Наиболее вероятным фактором, обуславливающим данные различия, является иммуносупрессивная терапия, интенсивность которой выше у пациентов после трансплантации легких.

Среди факторов, предрасполагающих к низкой сероконверсии, выделены следующие:

- пожилой возраст [9–11, 14, 15, 17, 22];
- небольшой срок после проведения трансплантации [15];
- низкая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [17, 18];
- сопутствующий СД [15, 22] и иммуносупрессивная терапия [10, 11, 14, 17, 22, 23].

Среди препаратов иммуносупрессивной терапии отрицательное влияние на формирование гуморального поствакцинального иммунитета оказывали прием антиметаболических препаратов [10, 14, 17, 21, 23], высоких доз глюкокортикостероидов [14, 17], ингибиторов mTOR [9, 14], тройная иммуносупрессия [17]. Факторами, оказавшими отрицательное влияние на формирование клеточного ответа на вакцинацию, являлись пожилой возраст, СД, прием антитимотициклоглобулина в течение последнего года, лимфопения, время, прошедшее с момента трансплантации, < 1 года, снижение СКФ. По данным многофакторного анализа факторами, которые были связаны с низкими показателями клеточного ответа, являлись СД, лимфопения и снижение СКФ [22].

Отмечено, что у пациентов, перенесших ТСО, не выявлено серьезных нежелательных явлений. Среди местных реакций регистрировалась кратковременная болезненность места инъекции от легкой до умеренной степени выраженности в 25,7–86 % случаев, среди общих реакций – усталость, головная боль [9, 14, 15, 17, 22]. Не выявлено различий в частоте местных и общих реакций по сравнению с таковыми у вакцинированных из группы контроля, а также корреляции между наличием общих и местных симптомов и показателями сероконверсии [14, 21].

По результатам анализа частоты возникновения местных и общих реакций после вакцинации против SARS-CoV-2 у пациентов после трансплантации легких ( $n = 14$ ) отмечено, что 2-кратно с соблюдением рекомендуемого интервала были привиты 13 (92,9 %) больных: 8 (57,1 %) – вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), 4 (28,6 %) – ЭпиВакКорона, 1 (7,1 %) – вакциной КовиВак; еще 1 (7,1 %) пациент вакцинирован препаратом Спутник Лайт однократно. Местные реакции после введения 1-й дозы вакцин в виде болезненности места инъекции отмечены у 6 (42,9 %) пациентов (в 3 случаях – после введения вакцины

ЭпиВакКорона, в 2 – Гам-КОВИД-Вак, в 1 – Спутник Лайт). После введения 2-й дозы вакцины болезненность в месте введения препарата наблюдалась у 4 (30,8 %) из 13 пациентов, 3 из которых привиты вакциной ЭпиВакКорона и 1 – Гам-КОВИД-Вак. Реакции общего характера после введения 1-й дозы вакцины выявлены у 7 (50 %) пациентов: у 5 – после введения вакцин Гам-КОВИД-Вак, ЭпиВакКорона ( $n = 1$ ) и КовиВак ( $n = 1$ ). Преобладали жалобы на слабость ( $n = 3$ ), повышение температуры тела ( $n = 2$ ), насморк ( $n = 2$ ); в единичных случаях отмечались одышка, мышечная боль, сонливость, цистит. После введения 2-й дозы вакцины реакции общего характера отмечены у 6 (46,2 %) из 13 пациентов (у 4 – после введения вакцины Гам-КОВИД-Вак, у 2 – ЭпиВакКорона). У 2 пациентов отмечена субфебрильная температура, в единичных случаях – слабость, сонливость, повышение артериального давления, кашель, насморк.

Данные об отторжении трансплантата приведены только в 1 исследовании у пациента с трансплантированными легкими после введения 1-й дозы мРНК-вакцины [16].

При сравнении иммуногенности 2 мРНК-вакцин показано, что эффективность вакцины мРНК-1273 была выше по сравнению с таковой BNT162b2 [11, 19].

Данные об иммуногенности вакцин против НКИ у пациентов, перенесших ТСО, представлены в подавляющем большинстве случаев для мРНК-вакцин. Однако появляются первые публикации по сравнению эффективности вакцин против SARS-CoV-2, созданных на разных платформах. Так, по предварительным данным *T.Schmidt et al.*, при сравнении мРНК-вакцин и векторной вакцины показаны заметные различия 2 типов вакцин, поскольку после введения 1-й дозы выработка антител и нейтрализующая активность были более выраженными после вакцинации мРНК-вакцинами, тогда как показатели клеточного иммунитета были выше после введения векторной вакцины [24].

Учитывая низкий поствакцинальный ответ у реципиентов, переживших ТСО, для таких пациентов необходима разработка особых стратегий вакцинации против COVID-19 – введение > 2 бустерных доз, комбинированной схемы с использованием разных типов вакцин, увеличение дозы вакцины.

В настоящее время опубликовано несколько работ по оценке иммунологической эффективности введения 3-й дозы вакцины пациентам после ТСО. По данным этих исследований, у 33–45,2 % серонегативных до введения 3-й дозы вакцины пациентов антиковидные антитела определялись через 4 нед., а у серопозитивных пациентов при введении 3-й дозы отмечено значительное увеличение титра антител [25–27].

В некоторых странах пациентам после ТСО рекомендовано 3-е введение мРНК-вакцины [5, 28–30].

Таким образом, требуется дальнейшее изучение возможности применения комбинированной схемы вакцинации против НКИ с использованием вакцин разных типов. Перспективность данного направления показана в работе *T.Schmidt et al.* по сравнению

с таковой иммуногенности и безопасности гомологичных и гетерологичных схем вакцинации у здоровых взрослых [31].

Для улучшения иммунного ответа на введение вакцины против НКИ у лиц после ТСО рассматривается возможность увеличения дозы вакцины. Данный подход изучен при вакцинации против гриппа реципиентов солидных органов [32, 33]. Однако в настоящее время публикаций об использовании данного подхода при вакцинации против НКИ у пациентов, переживших ТСО, не обнаружено.

## Заключение

По результатам анализа литературы и полученных в России данных показана безопасность применения вакцин против SARS-CoV-2 у реципиентов солидных органов. Для повышения иммуногенности вакцин против SARS-CoV-2 у пациентов данной группы необходима разработка альтернативных схем иммунизации.

## Литература / References

1. 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.
2. Belsky J.A., Tullius B.P., Lamb M.G. et al. COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. *J. Infect.* 2021; 82 (3): 329–338. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.022.
3. CDC. COVID-19. People with certain medical conditions. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
4. ECDC. COVID-19 vaccination and prioritization strategies in the EU/EEA. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-vaccination-and-prioritisation-strategies.pdf>
5. CDC. Summary document for interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently authorized or approved in the United States. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/summary-interim-clinical-considerations.pdf>
6. ISHLT. Guidance from the International Society for Heart and Lung Transplantation regarding the SARS CoV-2 pandemic. Revised: February 1, 2021. Available at: [https://ishlt.org/ishlt/media/documents/SARS-CoV-2\\_Guidance-for-Cardiothoracic-Transplant-and-VAD-center.pdf](https://ishlt.org/ishlt/media/documents/SARS-CoV-2_Guidance-for-Cardiothoracic-Transplant-and-VAD-center.pdf)
7. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N. et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (27): 2603–2615. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.
8. Sahin U., Muik A., Vogler I. et al. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature*. 2021; 595 (7868): 572–577. DOI: 10.1038/s41586-021-03653-6.
9. Shostak Y., Shafran N., Heching M. et al. Early humoral response among lung transplant recipients vaccinated with BNT162b2 vaccine. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (6): e52–53. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00184-3.
10. Itzhaki Ben Zadok O., Shaul A.A., Ben-Avraham B. et al. Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA vaccine in heart transplant recipients - a prospective cohort study. *Eur. J. Heart Fail.* 2021; 23 (9): 1555–1559. DOI: 10.1002/ehfj.2199.
11. 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.
12. 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): 2204–2206. DOI: 10.1001/jama.2021.7489.
13. Korth J., Jahn M., Dorsch O. et al. Impaired humoral response in renal transplant recipients to SARS-CoV-2 vaccination with BNT162b2 (pfizer-bioNTech). *Viruses*. 2021; 13 (5): 756. DOI: 10.3390/v13050756.
14. Grupper A., Rabinowich 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.
15. Mazzola A., Todesco E., Drouin S. et al. Poor antibody response after two doses of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccine in transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2022; 74 (6): 1093–1096. DOI: 10.1093/cid/ciab580.
16. Havlin J., Svorcova M., Dvorackova E. et al. Immunogenicity of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and SARS-CoV-2 infection in lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2021; 40 (8): 754–758. DOI: 10.1016/j.healun.2021.05.004.
17. Rabinowich L., Grupper A., Baruch R. et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *J. Hepatol.* 2021; 75 (2): 435–438. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.04.020.
18. Rozen-Zvi B., Yahav 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.
19. Narasimhan M., Mahimainathan L., Clark A.E. et al. Serological response in lung transplant recipients after two doses of SARS-CoV-2 mRNA vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9 (7): 708. DOI: 10.3390/vaccines9070708.
20. 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.
21. Peled Y., Ram E., Lavee J. et al. BNT162b2 vaccination in heart transplant recipients: Clinical experience and antibody response. *J. Heart Lung Transplant.* 2021; 40 (8): 759–762. DOI: 10.1016/j.healun.2021.04.003.
22. 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.
23. Marinaki S., Adamopoulos S., Degiannis D. et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2021; 21 (8): 2913–2915. DOI: 10.1111/ajt.16607.
24. Schmidt T., Klemis V., Schub D. et al. Cellular immunity predominates over humoral immunity after homologous and heterologous mRNA and vector-based COVID-19 vaccine regimens in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2021; 21 (12): 3990–4002. DOI: 10.1111/ajt.16818.
25. 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.
26. Del Bello A., Abravanel F., Marion O. et al. Efficiency of a boost with a third dose of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA-based vaccines in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2021; 22 (1): 322–323. DOI: 10.1111/ajt.16775.
27. 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.
28. DGS-Urgent. Vaccins contre La COVID-19: modalités d'administration des rappels. April 11, 2021. Available at: [https://www.mesvaccins.net/textes/dgs\\_urgent\\_n43\\_vaccination\\_modalites\\_d\\_administration\\_des\\_rappels.pdf](https://www.mesvaccins.net/textes/dgs_urgent_n43_vaccination_modalites_d_administration_des_rappels.pdf)
29. FDA. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes additional vaccine dose for certain immunocompromised individuals. August 12, 2021. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-vaccine-dose-certain-immunocompromised>
30. ASTS. ASTS position on COVID-19 vaccine and transplant patients. August 25, 2021. Available at: <https://asts.org/news-and-publications/asts-news/2021/08/25/asts-position-on-covid-19-vaccine-transplant-patients#.YYLs6FVByM8>
31. Schmidt T., Klemis V., Schub D. et al. Immunogenicity and reactivity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. *Nat. Med.* 2021; 27 (9): 1530–1535. DOI: 10.1038/s41591-021-01464-w.

32. Natori Y., Shiotsuka M., Slomovic J. et al. A double-blind, randomized trial of high-dose vs standard-dose influenza vaccine in adult solid-organ transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2018; 66 (11): 1698–1704. DOI: 10.1093/cid/cix1082.
33. Mombelli M., Rettby N., Perreau M. et al. Immunogenicity and safety of double versus standard dose of the seasonal influenza vaccine in

solid-organ transplant recipients: a randomized controlled trial. *Vaccine.* 2018; 36 (41): 6163–6169. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.08.057.

Поступила: 17.11.21

Принята к печати: 19.01.22

Received: November 17, 2021

Accepted for publication: January 19, 2022

#### Информация об авторах / Author Information

**Полищук Валентина Борисовна** — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: polischuk@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000305330909>)

**Valentina B. Polischuk**, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: polischuk@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000305330909>)

**Костин Михаил Петрович** — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова», заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000213829403>)

**Mikhail P. Kostinov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Head of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-13829403>)

**Рыжов Алексей Анатольевич** — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: 5231201@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7759-2003>)

**Aleksey A. Ryzhov**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: 5231201@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7759-2003>)

**Карчевская Наталья Анатольевна** — научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 620-12-85; e-mail: karchevskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>)

**Natal'ya A. Karchevskaya**, Researcher, Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 620-12-85; e-mail: karchevskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>)

**Тарабрин Евгений Александрович** — д. м. н., руководитель отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495)-680-66-53; e-mail: t\_ev\_g\_a@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9616-1161>)

**Evgeniy A. Tarabrin**, Doctor of Medicine, Head of the Scientific Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 680-66-53; e-mail: t\_ev\_g\_a@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9616-1161>)

**Каллагов Таймураз Эльбрусевич** — научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 620-12-85; e-mail: kallagtamik@mail.ru (SPIN-код: 6358-5525; Author ID: 960789; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4532-6437>)

**Taymuraz E. Kallagov**, Researcher, Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 620-12-85; e-mail: kallagtamik@mail.ru (SPIN: 6358-5525; Author ID: 960789; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4532-6437>)

#### Участие авторов

**Полищук В.Б., Костин М.П., Рыжов А.А., Карчевская Н.А., Тарабрин Е.А., Каллагов Т.Э.** — концепция статьи

**Полищук В.Б., Рыжов А.А., Карчевская Н.А., Каллагов Т.Э.** — сбор и анализ и литературных источников

**Полищук В.Б., Костин М.П., Карчевская Н.А.** — написание текста

**Костин М.П., Тарабрин Е.А.** — редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведении поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

#### Authors Contribution

**Polischuk V.B., Kostinov M.P., Ryzhov A.A., Karchevskaya N.A., Tarabrin E.A., Kallagov T.E.** — the concept of the article

**Polischuk V.B., Ryzhov A.A., Karchevskaya N.A., Kallagov T.E.** — the literature search and analysis

**Polischuk V.B., Kostinov M.P., Karchevskaya N.A.** — writing the text

**Kostinov M.P., Tarabrin E.A.** — editing the text

All authors contributed substantially to the research and analysis, preparation of the article, read and approved the final version prior to publication.