Течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у реципиентов солидных органов в зависимости от вида поддерживающей иммуносупрессии, по данным локального трансплантационного регистра

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Каабак Михаил Михайлович –
доктор медицинских наук,
профессор, профессор кафедры
хирургии ЧУОО ВО «Медицинский
университет “Реавиз”»
(Москва, Российская Федерация)
E-mail: kaabak@pochka.org
<http://orcid.org/0000-0001-7566-2330>

Каабак М.М., Раппопорт Н.Н.

Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет “Реавиз”»,
107564, г. Москва, Российская Федерация

Ключевые слова:

трансплантация
почки, трансплантация
печени, трансплантация
поджелудочной
железы, выживаемость
трансплантатов,
выживаемость пациентов,
трансплантационный
регистр, COVID-19,
SARS-CoV-2, стероиды,
безстероидная
иммуносупрессия

Актуальность. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 оказала значительное влияние на трансплантацию органов в мире как за счет снижения доступности посмертных донорских органов вследствие перегруженности реанимационных отделений пациентами с вирусной пневмонией, так и за счет тяжелого течения инфекции у пациентов после трансплантации, обусловленного поддерживающей иммуносупрессией. Состав поддерживающей иммуносупрессии у пациента после трансплантации может оказывать влияние на течение коронавирусной инфекции.

Цель – на основании анализа локального трансплантационного регистра определить влияние состава поддерживающей иммуносупрессии на течение COVID-19 у реципиентов донорских органов.

Материал и методы. В марте 2020 г. в связи с пандемией COVID-19 в модули регистра введены дополнительные блоки, характеризующие течение COVID-19 у пациента. Аналитический раздел регистра позволяет сравнивать результаты трансплантации в выборках пациентов, произвольно формируемых исследователем. Ежедневное обновление данных дает возможность анализировать актуальные сведения. Проведен анализ исходов COVID-19 у реципиентов донорских органов в зависимости от состава поддерживающей иммуносупрессии.

Результаты. С февраля 2020 г. по апрель 2021 г. регистр выявил 72 реципиента с COVID-19, из них 41 получали иммуносупрессию без стероидов. Выздоровели 93% пациентов без стероидов и 48% пациентов на стероидах, смертность составила 5% против 42%, потеряли трансплантат 2% против 10%.

Заключение. Трансплантационный регистр, существующий в правовом поле российского законодательства, учитывающий сведения о выполненных в конкретных медицинских центрах конкретным пациентам трансплантациях, их эффективности, включая практику их реабилитации и медикаментозного сопровождения, позволяет своевременно выявлять успешные практики, в том числе в новых условиях, возникших в связи с пандемией COVID-19.

Поддерживающая иммуносупрессия без стероидов сопровождается значительным увеличением шансов благоприятного исхода COVID-19 у реципиентов солидных органов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Каабак М.М., Раппопорт Н.Н. Течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у реципиентов солидных органов в зависимости от вида поддерживающей иммуносупрессии, по данным локального трансплантационного регистра // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2021. Т. 9, № 4. С. 12–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-4-12-19>

Статья поступила в редакцию 30.07.2021. Принята в печать 01.11.2021.

The course of the novel coronavirus infection COVID-19 in recipients of solid organs, depending on the type of maintenance immunosuppression according to the local transplant register

Kaabak M.M., Rappoport N.N.

Medical University "Reaviz", 107564, Moscow, Russian Federation

Background. The novel coronavirus infection COVID-19 has had a significant impact on organ transplantation in the world, both by reducing the availability of deceased donor organs due to the overload of intensive care units with patients with viral pneumonia, and due to the severe course of infection in patients after transplantation secondary to maintenance immunosuppression. The composition of maintenance immunosuppression in a patient after transplantation may affect the course of coronavirus infection.

Study purpose. Based on the local transplant Register analysis, determine the effect of the composition of maintenance immunosuppression on the outcome of COVID-19 in organ transplant recipients.

Material and methods. In March 2020, due to the COVID-19 pandemic, additional blocks characterizing the COVID-19 in a patient were introduced into the modules of the Register. The analytical section of the Register allows to compare the results of transplantation in patients' groups arbitrarily formed by the researcher. Daily updating of data allows to analyze actual information. An analysis of COVID-19 outcomes in recipients of donor organs is carried out depending on the composition of maintenance immunosuppression.

Results. Between February 2020 and April 2021, the Register identified 72 recipients with COVID-19, of them 41 were on steroid-free immunosuppression. Recovered 93% of steroid-free patients and 48% of steroid based patients, mortality rate was 5 vs 42%, graft loss was 2 vs 10%.

Conclusion. The Transplant Register, which exists in the legal field of Russian legislation, taking into account information about transplants performed in specific medical centers to specific patients, their effectiveness, including the practice of their rehabilitation and medical support, allows timely identification of successful practices, including in new conditions arising in connection with the COVID-19 pandemic.

Maintenance immunosuppression without steroids significantly increase the chances of a favorable outcome of COVID-19 in organ transplant recipients.

Funding. The study had no sponsor support.

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

For citation: Kaabak M.M., Rappoport N.N. The course of the novel coronavirus infection COVID-19 in recipients of solid organs, depending on the type of maintenance immunosuppression according to the local transplant register. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2021; 9 (4): 12–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-4-12-19> (in Russian)

Received 30.07.2021. **Accepted** 01.11.2021.

CORRESPONDENCE

Michael M. Kaabak –
MD, Professor, Professor
of the Department of Surgery
Medical University "Reaviz"
(Moscow, Russian Federation)
E-mail: kaabak@pochka.org
<http://orcid.org/0000-0001-7566-2330>

Keywords:

liver transplantation,
pancreas transplantation,
graft survival, patient
survival, transplantation
registry, COVID-19, SARS-
CoV-2, steroids, steroid-free
immunosuppression

Актуальность

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 оказала значительное влияние на трансплантацию органов в мире как за счет снижения доступности посмертных донорских органов вследствие перегруженности реанимационных отделений пациентами с вирусной пневмонией, так и за счет тяжелого течения инфекции у пациентов после трансплантации, обусловленного поддерживающей иммуносупрессией. Alfshawy M. и соавт. [1] проанализировали течение SARS-CoV-2 инфекции у 320 реципиентов солидных органов на основании результатов, опубликованных

в литературе. Установлено, что умирают 20% заразившихся реципиентов, а среди пациентов с тяжелым течением летальность достигает 35,7%.

Очевидно, что прогнозировать сроки конца пандемии невозможно. Лечение COVID-19 у реципиентов донорских органов или гемопоэтических стволовых клеток осложнено сопутствующими заболеваниями, цитопенией, связанной с трансплантатом, и необходимостью проведения хронической иммуносупрессивной терапии для предотвращения отторжения трансплантата и реакции «трансплантат против хозяина». К тому же у реципиентов

трансплантатов повышен риск инфицирования SARS-CoV-2 из-за регулярных визитов в учреждения здравоохранения.

Разумеется, оптимальным подходом является вакцинация кандидатов на трансплантацию [2], однако многие тысячи пациентов прошли трансплантацию до начала пандемии и до того, как вакцины стали доступными. Кроме того, несмотря на высокую безопасность вакцин у трансплантированных пациентов [3], иммунный ответ на вакцину у пациентов на иммуносупрессии снижен. В частности, после применения мРНК-вакцины серологический ответ получен только у половины реципиентов [4–8]. Данных по эффективности векторных вакцин у трансплантированных пациентов нет. Следовательно, на протяжении ближайших лет клиницисты будут сталкиваться с коронавирусной инфекцией у пациентов, находящихся на поддерживающей иммуносупрессии, не защищенных вакцинами.

Состав поддерживающей иммуносупрессии у пациента после трансплантации может оказывать влияние на течение коронавирусной инфекции. Подавляющее большинство пациентов получают в составе поддерживающей иммуносупрессии такролимус в комбинации со стероидами и микофенолатами. Однако все большую популярность приобретает безстероидный протокол иммуносупрессии. В доковидные времена основанием для отказа от стероидов были хорошо известные побочные эффекты этой высокоэффективной группы препаратов – стероидный диабет, катаракта, остеопороз и изменения внешности. В России применение безстероидного протокола иммуносупрессии началось

в 2006 г. [9], отдаленные результаты показали его преимущества перед стандартными режимами [10].

Помимо указанных выше преимуществ отказа от стероидов, в условиях коронавирусной пандемии появляется еще одно. Стероиды используют для лечения тяжелых форм SARS-CoV-2-инфекции. У пациентов, получающих хроническую терапию стероидами, чувствительность к этой высокоэффективной группе препаратов снижается. Напротив, реципиенты на безстероидной иммуносупрессии имеют такую же чувствительность к стероидам, как обычные, не иммунокомпрометированные пациенты с SARS-CoV-2-инфекцией.

Одна из задач трансплантационного регистра – наблюдение за течением посттрансплантационного периода у реципиента с целью выявления общей эффективности трансплантации, измеряемой таким параметром, как выживаемость пациентов и трансплантатов. В зависимости от наполненности регистра данными становится возможно выявлять закономерности, влияющие на выживаемость. В частности, комбинация лекарств в составе поддерживающей иммуносупрессии может оказывать влияние на течение любой инфекции, в том числе коронавирусной.

Трансплантационные регистры являются важным компонентом и атрибутом успешно развивающихся национальных трансплантационных программ. В России имеются 3 трансплантационных регистра: регистр Российского диализного общества, публикующий сведения о количестве живущих с пересаженной почкой людей и о выживаемости трансплантатов и пациентов [11–13], данные о выживаемости в этом регистре релевантны для десятой части выполняемых трансплантаций; регистр Российского трансплантологического общества, публикующий сведения о количестве трансплантаций органов [14] и не содержащий сведений о выживаемости; Федеральный регистр Минздрава России, собирающий данные о количестве пациентов с пересаженными органами, без указания даты трансплантации и типа донора, данные которого были впервые опубликованы в 2018 г. [14]. Ни один из национальных регистров не дает системного представления о результатах реализации государственной политики в сфере трансплантаций, эффективности работы отдельных коллективов и отрасли в целом, не позволяет оценить влияние SARS-CoV-2-инфекции на результаты трансплантации органов, с одной стороны, и влияния состава поддерживающей иммуносупрессии на течение SARS-CoV-2-инфекции, с другой.

Материал и методы

Нами разработана IT-платформа [15] (далее – Регистр), объединившая удобный для врача инстру-

Рис. 1. В блок «Осложнения» раздела «Наблюдения» добавлена позиция «COVID-19»; пользователь отмечает эту позицию при клинических проявлениях COVID-19 у пациента с указанием даты появления симптомов. Дата создания записи фиксируется автоматически

Fig. 1. The "COVID-19" item has been added to the "Complications" block of the "Observations" section; the user notes this position for clinical manifestations of COVID-19 in the patient with the date of onset of symptoms. The date of creation of the record is recorded automatically

Осложнения

- ☒ COVID-19
- ☐ *Herpes labialis*
- ☐ PTLD
- ☐ Абсцесс
- ☐ Агранулоцитоз
- ☐ Алопеция
- ☐ Ангина
- ☐ Апластическая анемия
- ☐ Бородавki
- ☐ Бронхит
- ☐ Ветряная оспа
- ☐ Гайморит
- ☐ Герпес зостер
- ☐ Гипертермия
- ☐ Госпитализация
- ☐ Грибковые поражения кожи
- ☐ Диабет *de novo*
- ☐ Диарея
- ☐ ИВЛ
- ☐ Инфекционный мононуклеоз
- ☐ Катаракта
- ☐ Коклюш

ПЦР

[Вернуться к таблице](#)

Название	Значение	Кол-во	Лог. кол-во
Дата	26.04.2021		
EVB-кровь	----	▼	
CMV-кровь	----	▼	
BKV-кровь	----	▼	
BKV-моча	----	▼	
HCV-кровь	----	▼	
HBV-кровь	----	▼	
COVID-19 соскоб	----	▼	
Инфекция 1			
Материал 1	----	▼	
Результат 1	----	▼	
Инфекция 2			
Материал 2	----	▼	
Результат 2	----	▼	

Рис. 2. Блок «ПЦР» в разделе «Анализы» дополнен строкой «COVID-19 соскоб»; пользователь может выбрать положительное или отрицательное значение с указанием даты взятия материала для анализа. Дата создания записи фиксируется автоматически

Fig. 2. The "PCR" block in the "Analyze" section is supplemented with the line "COVID-19 swab"; the user can select a positive or negative value indicating the date of taking the material for analysis. The date of creation of the record is recorded automatically

мент по дистанционному мониторингу и управлению лечением индивидуальных пациентов, что актуально в условиях пандемии COVID-19, и систему сбора информации о трансплантации и всей жизни пациента после трансплантации органа. Система содержит сведения о 1211 трансплантациях органов, выполненных с 1984 по 2021 г. 1022 пациентам в 49 клиниках. В 2019 г. Регистр дополнен мобильным приложением для гаджетов, которое позволяет пациенту вести дневник контроля состояния своего здоровья и функции трансплантата, напоминает пациенту о приеме медикаментов и обеспечивает обратную связь с врачом. Мобильное приложение служит дополнительным источником актуализации данных о пациенте.

В марте 2020 г. в связи с пандемией COVID-19 в модули Регистра введены дополнительные опции, характеризующие течение COVID-19 у пациента. В блок «Осложнения» раздела «Наблюдения» добавлена позиция «COVID-19», пользователь отмечает эту позицию при клинических проявлениях COVID-19 у пациента с указанием даты появления симптомов (рис. 1). Блок «ПЦР» в разделе «Анализы» дополнен строкой «COVID-19 соскоб», пользователь может выбрать положительное или отрицательное значение с указанием даты взятия

материала для анализа (рис. 2). Блок «Серология» в разделе «Анализы» дополнен строками «Anti-COVID-19 IgG» и «Anti-COVID-19 IgM», пользователь может выбрать положительное или отрицательное значение либо ввести количество антител, с указанием даты взятия материала для анализа (рис. 3). Блок «Прививки» в разделе «Наблюдения» дополнен позициями «Спутник V компонент I», «Спутник V компонент II», «ЭпиВакКорона» и «КовиВак»; пользователь отмечает вакцину, введенную пациенту, с указанием даты введения (рис. 4).

Аналитический раздел Регистра позволяет сравнивать результаты трансплантации в выборках пациентов, произвольно формируемых исследователем. Анализировать действительно актуальные сведения позволяет ежедневное обновление данных.

Для оценки нормальности распределения данных Регистр использует тест Колмогорова–Смирнова. Выживаемость Регистр оценивает по методике Каплана–Майера. При сравнении категориальных значений Регистр использует тест χ^2 или точный тест Фишера. Для сравнения частоты событий и различий в выживаемости Регистр использует F-тест Кокса. Для остальных данных мы использовали тест Стьюдента. Различия были сочтены значительными при значении $p < 0,05$.

Количество пациентов по виду пересаженного органа, с указанием срока наблюдения за пациентом после пересадки (мес) и доли пациентов на поддерживающей иммуносупрессии без стероидов

Трансплантат	Число пациентов	Срок после Tx, мес, min–max ($M \pm m$)	Без стероидов, %
Родственная почка	36	7–183 (83±48)	81
Посмертная почка	28	0–323 (95±65)	32
Посмертная почка + панкреас	5	30–181 (116±40)	40
Родственная печень + почка	2	30 и 168	0
Родственная печень	1	1	0

Рис. 3. Блок «Серология» в разделе «Анализы» дополнен строками «Anti-COVID-19 IgG» и «Anti-COVID-19 IgM»; пользователь может выбрать положительное или отрицательное значение либо ввести количество антител, с указанием даты взятия материала для анализа. Дата создания записи фиксируется автоматически

Антитела к *Treponema pallidum*
Суммарные РПГА
Антитела к дифтерийному анатоксину
Анти-туберкулез IgG
Диаскинтест
ИФА аспергиллез (антиген)
ИФА аспергиллез (антитела)
ИФА кандиды (антиген)
ИФА кандиды (антитела)
Реакция Манту
Anti-COVID-19 IgG
Anti-COVID-19 IgM

----	▼	
----	▼	
----	▼	
----	▼	
----	▼	
----	▼	
----	▼	
----	▼	
----	▼	
----	▼	
----	▼	

Fig. 3. The “Serology” block in the “Analyzes” section is supplemented with the lines “Anti-COVID-19 IgG” and “Anti-COVID-19 IgM”; the user can select a positive or negative value or enter the number of antibodies, indicating the date of taking the material for analysis. The date of creation of the record is recorded automatically

Результаты

С февраля 2020 г. по апрель 2021 г. Регистр выявил 72 реципиента с COVID-19. Из них умерли 15 пациентов, потеряли трансплантат 4 пациента. Данные о пациентах приведены в таблице.

В качестве исхода COVID-19 фиксировались не только выздоровление или смерть, но и утрата функции трансплантата (рис. 5).

Единственным фактором, оказавшим значительное влияние на исход COVID-19 у реципиентов донорских органов, оказалось наличие стероидов в составе поддерживающей иммуносупрессии. Среди 72 пациентов с COVID-19, выявленных с февраля 2020 г. по апрель 2021 г., 41 пациент получал поддерживающую иммуносупрессию без стероидов, 31 пациент получал иммуносупрессию со сте-

роидами. Из 41 пациента без стероидов 38 (93%) пациентов выздоровели и сохранили функцию пересаженных органов, умерли 2 (5%) пациента, 1 (2%) пациент потерял трансплантат. Из 31 пациента, получавших поддерживающую иммуносупрессию со стероидами, выздоровели и сохранили функцию трансплантатов 15 (48%) пациентов, 13 (42%) пациентов умерли, 3 (10%) пациента потеряли трансплантат. По совокупной конечной точке, включающей смерть или потерю трансплантата, различие между пациентами на стероидах и без них было достоверным ($p=0,00191$).

Обсуждение

Сталкиваясь с пандемией, мир замирает в ожидании чуда и спасения, другие тяжелые патологии и смертельные болезни отходят на второй план, все сосредоточены на спасении от конкретной инфекции, в нашем случае и в нашем времени причиной тому стал вирус SARS-CoV-2.

Однако такое положение вещей характерно только для здоровой популяции людей, лишенных длительных хронических процессов или вновь диагностированных угрожающих жизни болезней, не связанных с коронавирусом. А пациенты, которые вынуждены сражаться за свою жизнь, несмотря на новый вирус, зачастую остаются за пределами возможностей медицинских и социальных служб, находящихся в фокусе общественного внимания.

К сожалению, люди с тяжелыми хроническими заболеваниями тоже болеют COVID-19, и их, безусловно, пытаются лечить. Изучая диагностику, клиническую картину и результаты лечения в группе пациентов с пересаженными органами, получающих поддерживающую иммуносупрессию, мы решили поделиться приобретенным опытом лечения тяжелой вирусной инфекции в нашей стране и порассуждать о применяемых протоколах у нас и за рубежом.

Первая и вторая волны пандемии отличались подходами врачей к ведению реципиентов со-

Рис. 4. Блок «Прививки» в разделе «Наблюдения» дополнен позициями «Спутник V компонент I», «Спутник V компонент II», «ЭпиВакКорона» и «КовиВак». Пользователь отмечает вакцину, введенную пациенту, с указанием даты введения. Дата создания записи фиксируется автоматически

- ☐ Превенар
- ☐ Приорикс
- ☐ Приорикс-тетра
- ☐ Регевак
- ☐ РотаТек
- ☐ Синфлорикс
- ☐ Совигрипп
- ☐ Спутник V компонент-I
- ☐ Спутник V компонент-II
- ☐ Тетраксим
- ☐ Ультравак (живая назальная)
- ☐ Ультрагивак (живая назальная)
- ☐ Ультрикс
- ☐ Флюарикс
- ☐ Флюваксин
- ☐ ФСМЕ-Иммун
- ☐ Хаврикс
- ☐ Хиберикс
- ☐ Церварикс
- ☐ Энджерикс-В
- ☐ Энцепур
- ☐ ЭпиВак Корона
- ☐ Эрвевакс
- ☐ Эувакс-В

Fig. 4. The “Serology” block in the “Analyzes” section is supplemented with the lines “Anti-COVID-19 IgG” and “Anti-COVID-19 IgM”; the user can select a positive or negative value or enter the number of antibodies, indicating the date of taking the material for analysis. The date of creation of the record is recorded automatically

лидных органов, в частности модификациями иммуносупрессии на фоне тяжелой вирусной инфекции. При первой волне ослабленный лекарствами иммунитет практически не принимался во внимание, поддерживающая иммуносупрессия не менялась, что сопровождалось значительной летальностью. При второй волне более широко применялась временная остановка ингибиторов кальциневрина (CNI) и микофенолатов, а также назначение базовой иммуносупрессии в виде монотерапии стероидами. Стероиды позволяли сохранить функцию пересаженного органа, предотвращая его отторжение, и играли важную роль в лечении легочной дисфункции, вызванной SARS-CoV-2.

Как показал наш анализ, пациенты без стероидов в составе базовой иммуносупрессии лучше отвечали на монотерапию стероидами во время течения инфекции SARS-CoV-2. Применение стероидов в протоколе базовой иммуносупрессии у реципиентов солидных органов приводит к снижению чувствительности организма к этой группе препаратов. В результате уменьшается эффективность профилактики отторжения в период монотерапии стероидами и снижается эффективность стероидов в лечении COVID-19. В представленном исследовании это нашло свое проявление в виде повышения летальности и потерь трансплантатов у пациентов, получавших стероиды в составе поддерживающей иммуносупрессии.

Формирование взвешенных протоколов, где были бы описаны и регламентированы все возможные виды терапии SARS-CoV-2-инфекции, – необходимое условие для выздоровления реципиентов и сохранения функции пересаженных органов.

В настоящий момент, на наш взгляд, все прогрессивные трансплантологи не сомневаются, что редукция иммуносупрессорной терапии, особенно

Рис. 5. Исходы COVID-19 у реципиентов донорских органов в зависимости от наличия стероидов в составе поддерживающей иммуносупрессии (ИС). У пациентов без стероидов в 7 раз ниже риск смерти и в 2 раза выше вероятность сохранить трансплантат. Различия по совокупной вероятности смерти или потери трансплантата статистически достоверно ($p=0,00191$)

снижение или полная отмена CNI, – это существенный вклад в способность организма преодолевать тяжелую форму вирусной инфекции. Применение комплексов антител к вирусу SARS-CoV-2 тоже вошло в популярные методы лечения у реципиентов после трансплантации как солидных органов, так и тканей [16–18].

Заключение

Трансплантационный регистр, существующий в правовом поле российского законодательства, учитывающий сведения о выполненных в конкретных медицинских центрах конкретным пациентам трансплантациях, их эффективности, включая практику их реабилитации и медикаментозного сопровождения, позволяет своевременно выявлять успешные практики, в том числе в новых условиях, возникших в связи с пандемией COVID-19.

Поддерживающая иммуносупрессия без стероидов сопровождается значительным увеличением шансов благоприятного исхода COVID-19 у реципиентов солидных органов.

Fig. 5. COVID-19 outcomes in donor organ recipients depending on the presence of steroids in the maintenance immunosuppression (IS) composition. Patients without steroids have a 7-fold lower risk of death and a 2-fold higher likelihood of retaining the transplant. The difference in the cumulative probability of death or graft loss is statistically significant ($p=0.00191$)

Литература

1. Alfshawy M., Elbendary A., Mohamed M., Nasar M. COVID-19 mortality in transplant recipients // *Int. J. Organ Transplant. Med.* 2020. Vol. 11, N 4. P. 145–162.
2. Парабина Е., Константинов Д., Каабак М., Раппопорт Н., Пушкин С., Селютин А. и др. Вопросы вакцинации против COVID-19 у реципиентов трансплантатов солидных органов // *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2021. № 4. DOI: <https://doi.org/10.20340/vmirvz.2021.4.COVID.2>
3. Kamar N., Abravanel F., Marion O., Couat C., Izopet J., Del Bello A. Three doses of an mRNA COVID-19 vaccine in solid-organ transplant recipients // *N. Engl. J. Med.* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmc2108861>
4. Basic-Jukic N., Jelacic I. SARS-CoV-2 infection after two doses of mRNA vaccine in renal transplant recipients // *Transpl. Infect. Dis.* 2021. Vol. 2021. Article ID e13628.
5. Tsalouchos A., Rossolini G.M., Magg L., Mazzoni A., Annunziato F., Dattolo P.C. COVID-19 in a kidney transplant recipient after mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination // *Transpl. Infect. Dis.* 2021. Vol. 2021. Article ID e13649.
6. Tau N., Yahav D., Schneider S., Rozen-Zvi B., Abu Sneh M., Rahamimov R. Severe consequences of COVID-19 infection among vaccinated kidney transplant recipients // *Am. J. Transplant.* 2021. Vol. 21, N 8. P. 2910–2912.
7. CDC Director Rochelle Walensky Talks Boosters, Masks and Health Equity. Home – Community Health Center Presents Conversations on Health Care. URL: <https://www.chcradio.com/episode/Rochelle-Walensky/579>

8. U.S. Department of Health and Human Services. (2021, June 1). NIH clinical trial evaluating mixed COVID-19 vaccine schedules begins. National Institutes of Health. URL: <https://www.nih.gov/news-events/newsreleases/nih-clinical-trial-evaluating-mixed-covid-19-vaccine-schedules-begins>

9. Каабак М.М., Масчан А.А., Бабенко Н.Н., Зокоев А.К., Чепрасова Т.Ю., Беляева Л.Е. и др. Блокада костимуляции препаратом кэмпас, вводимым за 2-3 недели до трансплантации почки от живого донора. Возможно ли развитие донор-специфической толерантности при таком виде индукции иммуносупрессии? // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2008. № 3. С. 7–12.

10. Kaabak M.M., Babenko N.N., Zokoev A.K., Schekaturov S.V., Shapiro R., Maschan A.A. et al. Eight-year follow-up in pediatric living donor kidney recipients receiving alemtuzumab induction // *Pediatr. Transplant.* 2017. Vol. 21, N 5. Article ID 12941. DOI: <https://doi.org/10.1111/ptr.12941>

11. Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 г. // Нефрология и диализ. 2015. Т. 17, № 3. Прил. С. 5–111.

12. Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточ-

ности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. // Нефрология и диализ. 2016. Т. 18, № 2. С. 98–164.

13. Томила Н.А., Андрусов А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б.: Заместительная почечная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. // Нефрология и диализ. 2017. Т. 19, № 4. DOI: <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-4-1-95>

14. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году. X сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20, № 2. С. 6–28. DOI: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-2-6-28>

15. Каабак М.М., Раппопорт Н.Н., Брызгалина Е.В., Фисенко А.П., Дьяконова Е.Ю., Рыбалко А.С. Трансплантационный Регистр // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020. Т. 22, № 3. С. 20.

16. Special Considerations in Solid Organ Transplant, Hematopoietic Stem Cell Transplant, and Cellular Immunotherapy Candidates, Donors, and Recipients. Last Updated: October 19, 2021.

17. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/transplant/>

18. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/>

References

1. Alfshawy M., Elbendary A., Mohamed M., Nasar M. COVID-19 mortality in transplant recipients. *Int J Organ Transplant Med.* 2020; 11 (4): 145–62.

2. Parabina E., Konstantinov D., Kaabak M., Rapoport N., Pushkin S., Selyutin A., et al. COVID-19 vaccination issues in solid organ transplant recipients. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ» [Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ»].* 2021; (4). DOI: <https://doi.org/10.20340/vmirvz.2021.4.COVID.2> (in Russian)

3. Kamar N., Abravanel F., Marion O., Couat C., Izopet J., Del Bello A. Three doses of an mRNA COVID-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmc2108861>

4. Basic-Jukic N., Jelcic I. SARS-CoV-2 infection after two doses of mRNA vaccine in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2021; 2021: e13628.

5. Tsalouchos A., Rossolini G.M., Magg L., Mazzoni A., Annunziato F., Dattolo P.C. COVID-19 in a kidney transplant recipient after mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination. *Transpl Infect Dis.* 2021; 2021: e13649.

6. Tau N., Yahav D., Schneider S., Rozen-Zvi B., Abu Sneh M., Rahamimov R. Severe consequences of COVID-19 infection among vaccinated kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2021; 21 (8): 2910–2.

7. CDC Director Rochelle Walensky Talks Boosters, Masks and Health Equity. Home – Community Health Cen-

ter Presents Conversations on Health Care. URL: <https://www.chcradio.com/episode/Rochelle-Walensky/579>

8. U.S. Department of Health and Human Services. (2021, June 1). NIH clinical trial evaluating mixed COVID-19 vaccine schedules begins. National Institutes of Health. URL: <https://www.nih.gov/news-events/newsreleases/nih-clinical-trial-evaluating-mixed-covid-19-vaccine-schedules-begins>

9. Kaabak M.M., Maschan A.A., Babenko N.N., Zokoev A.K., Cheprasova T.Yu., Belyaeva L.E., et al. Blockade of costimulation with Campas administered 2-3 weeks before kidney transplantation from a living donor. Is it possible to develop donor-specific tolerance with this type of induction of immunosuppression? *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov [Bulletin of Transplantation and Artificial Organs].* 2008; (3): 7–12. (in Russian)

10. Kaabak M.M., Babenko N.N., Zokoev A.K., Schekaturov S.V., Shapiro R., Maschan A.A., et al. Eight-year follow-up in pediatric living donor kidney recipients receiving alemtuzumab induction. *Pediatr Transplant.* 2017; 21 (5): 12941. DOI: <https://doi.org/10.1111/ptr.12941>

11. Bikbov B.T., Tomilina N.A. Replacement therapy of end-stage chronic renal failure in the Russian Federation in 1998–2013. *Nefrologiya i dializ [Nephrology and Dialysis].* 2015; 17 (3 Suppl): 5–111. (in Russian)

12. Bikbov B.T., Tomilina N.A. Composition of patients and quality indicators of treatment for replacement therapy of end-stage chronic renal failure in the Russian Federation in 1998–2013. *Nefrologiya i dializ* [Nephrology and Dialysis]. 2016; 18 (2): 98–164. (in Russian)
13. Tomilina N.A., Andrusev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Renal replacement therapy for end-stage chronic renal failure in the Russian Federation in 2010–2015. *Nefrologiya i dializ* [Nephrology and Dialysis]. 2017; 19 (4). DOI: <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-4-1-95> (in Russian)
14. Gautier S.V., Khomyakov S.M. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2017. X message from the register of the Russian Transplant Society. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* [Bulletin of Transplantology and Artificial Organs]. 2018; 20 (2): 6–28. DOI: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-2-6-28> (in Russian)
15. Kaabak M.M., Rappoport N.N., Bryzgalina E.V., Fisenko A.P., D'yakonova E.Yu., Rybalko A.S. Transplant Register. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* [Bulletin of Transplantology and Artificial Organs]. 2020; 22 (S): 20. (in Russian)
16. Special Considerations in Solid Organ Transplant, Hematopoietic Stem Cell Transplant, and Cellular Immunotherapy Candidates, Donors, and Recipients. Last Updated: October 19, 2021.
17. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/transplant/>
18. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/>