

Результаты клинического исследования новой отечественной трехвалентной вакцины против гепатита В «Бубо®-Унигеп»

В. Н. Борисова,¹ Р. Й. Максвитис², Р. В. Иванов², Т. А. Семененко³

¹ ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ», Москва

² ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА», Москва

³ ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава, Москва

Резюме

Актуальность. В настоящее время во всем мире не существует зарегистрированной вакцины, активной в отношении мутанта G145R вируса гепатита В (ВГВ), что обосновывает необходимость разработки препаратов нового поколения в условиях массовой иммунизации против гепатита В и накоплении эскейп-мутантов вируса. **Цель.** Сравнительная оценка иммуногенности, реактогенности и безопасности препарата Бубо®-Унигеп (трехвалентная вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая) и препарата Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая. **Материалы и методы.** Для оценки основных характеристик новой трехвалентной вакцины Бубо®-Унигеп (ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ») было проведено двойное слепое, сравнительное, рандомизированное, многоцентровое клиническое исследование в двух параллельных группах у ранее не привитых лиц во взрослой здоровой популяции ($n = 166$) по протоколу, разработанному контрактной исследовательской организацией «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА». **Результаты.** Оценка гематологических и биохимических параметров в ходе скрининга и в период введения вакцинных препаратов показала, что у лиц, включенных в исследование, изученные показатели находились в пределах границ нормального диапазона. Согласно критериям оценки безопасности и эффективности, оба препарата обладали низкой реактогенностью, серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Результаты сравнительного анализа концентраций антител к HBsAg, определенных после полного курса иммунизации вакциной Бубо®-Унигеп или Вакциной гепатита В рекомбинантной дрожжевой, показали, что оба препарата эффективно индуцировали гуморальный иммунный ответ (анти-HBs) с показателями серопротекции, равными 96,3% и 92,6%. **Заключение.** Включение в состав новой поливалентной вакцины Бубо®-Унигеп актуальных серотипов ВГВ (ay и ad) и мутантного антигена G145R способствует расширению спектра специфичности иммунного ответа, а следовательно, более эффективной вакцинопрофилактике гепатита В.

Ключевые слова: гепатит В, вакцина, вирус гепатита В, серотипы, эскейп-мутанты, G145R, поствакцинальный иммунитет
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Борисова В. Н., Максвитис Р. Й., Иванов Р. В., Семененко Т. А. Результаты клинического исследования новой отечественной трехвалентной вакцины против гепатита В «Бубо®-Унигеп». Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(3):70-77. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-70-77>

New Russian Trivalent Hepatitis B Vaccine (Bubo®-Unigep): Clinical Study Results

VN Borisova¹, RY Maksvitis², RV Ivanov², TA Semenenko³

¹ Closed Joint-Stock Company Research and Production Company «Combiotech», Moscow

² «R&D Pharma», Moscow

³ National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow

Abstract

Relevance. Currently, there is no registered vaccine against the hepatitis B virus (HBV) mutant G145R worldwide, which justifies the need to develop a new generation of vaccines due to large-scale immunization against hepatitis B and the accumulation of escape mutants of the virus. **The aim** of the study was a comparative assessment of the immunogenicity, reactogenicity and safety of Bubo®-Unigep (trivalent hepatitis B recombinant yeast vaccine) and the drug Hepatitis B recombinant yeast vaccine. **Materials and methods.** To assess the main characteristics of the new trivalent vaccine Bubo®-Unigep (CJSC NPC «COMBIOTECH»), a double-blind, comparative, randomized, multicenter clinical trial was conducted in two parallel groups in previously unvaccinated individuals in an adult healthy population ($n = 166$) according to a protocol developed by the contract research organization «R&D Pharma». **Results.** The assessment of hematological and biochemical parameters during screening and the administration of vaccine preparations showed that in the individuals included in the study, the studied indicators were within the boundaries of the normal

* Для переписки: Максвитис Роман Йонович, директор по исследованиям ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА». +7 926 526 96 68, roman-maksvitis@rdpharma.ru ©Борисова В. Н. и др.

** For correspondence: Maksvitis Roman Y., medical research director of «R&D Pharma». +7 926 526 96 68. roman-maksvitis@rdpharma.ru ©Borisova VN, et al.

range. According to the criteria for assessing safety and efficacy, both drugs had low reactogenicity, no serious adverse events were registered. The results of a comparative analysis of the concentrations of antibodies to HBsAg determined after a full course of immunization with Bubo®-Unigep vaccine or recombinant yeast Hepatitis B vaccine showed that both drugs effectively induced a humoral immune response (anti-HBs) with seroprotection rates of 96.3% and 92.6%. **Conclusion.** The inclusion of the relevant HBV serotypes (ay and ad) and the mutant antigen G145R in the composition of the new polyvalent vaccine Bubo®-Unigep contributes to the expansion of the spectrum of specificity of the immune response, and, consequently, more effective vaccination of hepatitis B.

Keywords: hepatitis B, vaccine, hepatitis B virus, serotypes, escape mutants, G145R, post-vaccination immunity

No conflict of interest to declare.

For citation: Borisova VN, Maksvitis RY, Ivanov RV, Semenenko TA. New Russian Trivalent Hepatitis B Vaccine (Bubo®-Unigep): Clinical Study Results. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):70-77 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-70-77>

Введение

Сегодня, спустя шестьдесят лет после открытия вируса гепатита В (ВГВ), вызываемая им инфекция не теряет своей актуальности. В 2016 г. ВОЗ приняла Глобальную стратегию, которая предполагала достижение цели элиминации вирусного гепатита как проблемы общественного здравоохранения к 2030 г. (определяемой как сокращение на 90% числа новых случаев хронических инфекций и снижение смертности на 65% по сравнению с исходными показателями) [1]. В мае 2022 г. семьдесят пятая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения приняла к сведению ряд новых комплексных глобальных стратегий сектора здравоохранения в отношении вирусного гепатита на 2022–2030 гг., касающихся профилактики и лечения [2]. Однако, учитывая уровень усилий, прилагаемых в настоящее время для борьбы с ГВ, маловероятно, что эти цели будут достигнуты в течение ближайших семи лет, особенно с учётом того, что доступные в настоящее время противовирусные препараты – интерфероны и нуклеозидные/нуклеотидные аналоги – не могут уничтожить вирус, а только индуцируют вирусную супрессию.

В РФ, начиная с нового столетия, отмечается постепенное снижение уровня заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ). По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году», показатель заболеваемости ОГВ с 2013 г. по 2022 г. снизилась в 4,6 раза (с 1,33 до 0,29 на 100 тыс. населения), достигнув рекордно низкого значения за все годы наблюдения [3]. Наряду со снижением заболеваемости ОГВ продолжают регистрироваться высокие уровни новых случаев хронического гепатита В (ХГВ) с многообразием клинических форм и исходов, включая цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Так, показатели заболеваемости ХГВ в 2022 г в РФ увеличились на 42,5% в сравнении с 2021 г. (6,37 против 4,47 на 100 тыс. населения), что свидетельствует о высокой активности эпидемического процесса и отсутствии тенденции к снижению заболеваемости [3].

Высокая распространенность ВГВ-инфекции в значительной степени обусловлена выживаемостью ВГВ

в условиях иммунологического давления, чему способствуют различные механизмы, которые формировались вместе с эволюцией вируса. ВГВ поражает как врожденные, так и адаптивные звенья иммунной системы и использует стратегии, которые реализуются следующими механизмами: иммуносупрессия, предотвращение распознавания вируса Т-клетками (невидимый или “стелс-вирус”), перепроизводство субвирусных частиц, которые действуют как ловушки для антивирусных антител и др. [4,5].

Вакцинация, признанная основным средством профилактики ГВ, осуществляется в РФ с 1996 г. и, бесспорно, вносит значительный вклад в процесс борьбы с этой инфекцией, однако существует ряд проблем, снижающих её эффективность [6–8]. В настоящее время наиболее широко используемыми являются вакцины второго поколения, содержащие S-HBsAg, экспрессируемые в различных штаммах дрожжей и содержащие в качестве адъювантов либо гидроксид алюминия, либо сульфат гидроксифосфата алюминия. Вакцины второго поколения в основном являются одновалентными (включая один из субтипов HBsAg – ayw, adw и adr). В нескольких независимых исследованиях генетической гетерогенности ВГВ на территории РФ была выявлена циркуляция трех его генотипов (A, C и D) с доминированием во всех регионах генотипа D серотипа ay [9–11]. Однако с учётом миграционной ситуации в стране, приведшей к нарастанию циркуляции ВГВ серотипа ad, защита населения с 2007 г. проводится двухвалентной вакциной, содержащей обе антигенные детерминанты (ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ»), что является более предпочтительным и соответствует приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

Одной из важных причин активной циркуляции ВГВ в условиях широкомасштабной вакцинации является возникновение мутаций «ускользания» (escape – эскейп-мутаций) в S-гене, в области, соответствующей а-детерминанте HBsAg. Аминокислотные замены внутри а-детерминанты приводят к конформационным изменениям и в различной степени влияют на антигенность

и иммуногенность белковой молекулы. Мутанты ВГВ, имеющие клинические последствия, были обнаружены во всем мире, что указывает на их потенциал к распространению и развитию собственных эпидемиологических свойств. Крупномасштабная оценка географической распространенности мутантов ВГВ показала, что в целом они были обнаружены в 10,7% последовательностей в различных регионах мира. Наиболее распространенным и значимым является вариант ВГВ с мутацией G145R, обнаруженный при исследованиях во многих странах, в том числе и в России, и выявляемый при гепатоцеллюлярной карциноме, реактивации ГВ ранее серонегативного по HBsAg и др. [5,12,13].

Массовая вакцинация против ГВ рекомбинантными вакцинами способствует селекции и распространению HBsAg-мутантов, ускользающих от вакцинального контроля. Свой вклад в распространение эскейп-мутантов вносит также использование противовирусных препаратов, провоцирующих возникновение мутаций. Отдельные мутации S-гена приводят к столь радикальным изменениям серологических свойств универсальной а-детерминанты HBsAg, что протективные специфические поствакцинальные антитела практически полностью теряют способность взаимодействовать с мутантным HBsAg.

Результаты математического моделирования показали, что в настоящее время происходит «накопление потенциала» для распространения HBsAg-мутантных вариантов ВГВ на территории России, представляющих эпидемиологическую опасность [14]. Прорыв инфекции у вакцинированных лиц, ассоциированный с точечной заменой глицина на аргинин (sG145R), приводит к постоянной виремии и антигенемии, несмотря на серопротективный уровень антител [12]. Недооцененность распространения эскейп-мутантов при недостаточной перекрестной защите существующих вакцин и нарастающей проблеме циркуляции мутантных штаммов среди вакцинированных детей обосновывают необходимость разработки рекомбинантных вакцин нового поколения, обеспечивающих индукцию протективного иммунитета как против дикого типа, так и против HBsAg-мутантных вариантов ВГВ для предупреждения их распространения.

В настоящее время не зарегистрировано ни одной вакцины против ГВ, активной в отношении наиболее распространенной мутации G145R. Проведенная нами предварительная селекция рекомбинантных HBsAg, содержащих мутацию G145R, по антигенным и иммуногенным свойствам близких нативному аналогу, дала основание для создания специфического компонента вакцины против ГВ с эскейп-мутантом G145R [15]. В 2018–2019 гг. проведена I фаза клинического исследования новой трехвалентной вакцины ГВ рекомбинантной дрожжевой – Бубо®-Унигеп, (разработанной на основе существующей на рынке рекомбинантной вакцины производства ЗАО «НПК

«КОМБИОТЕХ»), содержащей протективные антигены, обеспечивающие защиту от «диких» форм ВГВ субтипов ау и ад и рекомбинантного антигена эскейп-мутанта G145R [16]. По итогам успешно завершеного клинического исследования новой поливакцины был сделан вывод о её безопасности, что позволило перейти к дальнейшему этапу изучения – проведению III фазы клинического исследования (протокол исследования RDPH_17_12).

Цель исследования – сравнительная оценка иммуногенности, реактогенности и безопасности препарата Бубо®-Унигеп (трехвалентная вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая) и препарата Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая.

Материалы и методы

Для оценки иммуногенности, реактогенности и безопасности препарата Бубо®-Унигеп (трехвалентная вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая, ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ») было проведено двойное слепое, сравнительное, рандомизированное, многоцентровое клиническое исследование в двух параллельных группах у ранее не привитых лиц во взрослой здоровой популяции.

Препарат Бубо®-Унигеп представляет собой трехвалентную вакцину, которая содержит сорбированный на алюминия гидроксиде белок, синтезированный рекомбинантным штаммом дрожжей *Hansenula polymorpha* и антигенные детерминанты HBsAg серотипов ау и ад в количестве 20 мкг в 1 мл суспензии, а также детерминанту серотипа ау с мутацией G145R в количестве 10 мкг на 1 мл суспензии. Это является главным отличием данного препарата от вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой (регистрационный номер Р №000738/01 от 19.11.2007 г.), которая была выбрана в качестве препарата сравнения в данном исследовании.

В исследовании приняли участие 166 здоровых добровольцев, рандомизированных в соотношении 1:1 в каждую из параллельных групп (Группа Т; Группа R), по 83 участника в каждую группу. Иммунизацию в полном объеме получили 162 из 166 добровольцев (81 в группе Т и 81 в группе R). Все участники были ознакомлены с целями и задачами исследования и добровольно желали в нем участвовать. Критериями включения являлись взрослые: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 45 лет с отсутствием тяжелой соматической патологии, серонегативные по HBsAg, анти-HBc и анти-HBs антителам. Информированное согласие пациентов было получено и оформлено в соответствии с локальными регламентами и Руководством по надлежащей клинической практике МКГ и этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации. До получения информированного согласия, пациенту предоставлялась информация на языке и с понятным уровнем сложности, понятными пациенту, как в понятном,

так и в письменном виде. У каждого пациента была возможность обсудить процесс исследования и его альтернативы с исследователем.

Критериями исключения служили: необходимость проведения медикаментозной терапии сопутствующих заболеваний, а также применение иммуносупрессоров или других иммуномодулирующих препаратов в течение 6 месяцев до начала исследования; острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострение хронической патологии; для женщин – беременность и кормление грудью. Кроме того, отводом для включения в исследование являлись такие анамнестические данные, как: наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатита В или С; алкогольной или наркотической зависимости; психических расстройств, требующих лечения антидепрессантами; вакцинированные против ГВ ранее; участие в другом клиническом испытании в течение 3 мес. до включения в настоящее исследование.

Предусмотренная Протоколом исследования иммунизация в полном объеме проведена у 162 из 166 добровольцев: 81 в группе Т и 81 в группе R, поскольку трое испытуемых прекратили участие в исследовании по собственному желанию, а одна участница была исключена в связи с беременностью. Анализ демографических и антропометрических характеристик участников исследования свидетельствует о сопоставимости сравниваемых групп, обобщенные данные представлены в таблице 1.

Исследуемый препарат Бубо®-Унигеп (производитель: ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ»), суспензия для внутримышечного введения, ампулы по 1 мл, содержащие 30 мкг HBsAg (серотипы ау, ад, ау G145R), вводился в дельтовидную мышцу плеча. Исследование проводилось амбулаторно, без госпитализации, в несколько этапов:

- I. Скрининг: длительность 21 день (Визит 1), после подписания информированного согласия.
- II. Период иммунизации: в течение 6 месяцев по схеме 0–1–6 месяцев (Визит 2,

Визит 3 – 30 дней, Визит 4–60 дней, Визит 5–180 дней). После каждого введения вакцины в течение двух часов участники находились в клиническом центре под непрерывным наблюдением медицинского персонала. Вакцинируемые были проинструктированы о необходимости регистрации всех местных и/или общих реакций в случае их возникновения в день вакцинации и в течение трех последующих дней в выданном им дневнике.

- III. Окончание исследования – через 30–40 дней после введения третьей дозы вакцины (Визит 6–210 дней).

Все участники в ходе исследования прошли стандартные лабораторные обследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, определение концентрации общего IgE), регулярный физикальный осмотр с измерением основных функциональных показателей (АД, ЧСС, t тела, ЧД), оценка по шкале реактогенности, в которой в баллах учитывалась выраженность местных реакций (боль, пальпаторная реакция, эритема, инфильтрат) и системных реакций (тошнота/рвота, головная боль, усталость, мышечные/суставные боли, зуд/сыпь). Кодирование нежелательных явлений в исследовании проводилось с использованием медицинского словаря для регуляторной деятельности MedDRA. Информация по нежелательным явлениям, возникшим после назначения препарата, была обобщена в виде числа добровольцев с нежелательными явлениями и общего количества нежелательных явлений.

Оценку напряженности поствакцинального иммунитета против ГВ проводили с помощью тест-системы ARCHITECT, использующей технологию двуступенчатого хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах, по количественному определению анти-HBs в сыворотке и плазме крови человека с использованием набора реагентов ARCHITECT Anti-HBs Reagent Kit (Abbott Laboratories). Серопротективной концентрацией

Таблица 1. Демографические и антропометрические характеристики участников исследования
Table 1. Demographic and anthropometric characteristics of the study participants

Показатель Indicator	Группа Т (n = 83) Group T (n = 83)	Группа R (n = 83) Group R (n = 83)	p
Пол: Gender: Мужской Male Женский Female	n = 43 (51,8 %); 95% ДИ (%): 41,2–62,2 n = 40 (48,2 %); 95% ДИ (%): 37,8–58,9	n = 42 (50,6 %); 95% ДИ (%): 40,1–61,1 n = 41 (49,4 %); 95% ДИ (%): 38,9–59,9	1,000*
Возраст (лет) Age (years)	Me: 32,0; Min: 19,0; Max: 45,0 M(SD): 32,5 (6,1); 95% ДИ: 31,2–33,9	Me: 36,0; Min: 18,0; Max: 47,0 M(SD): 34,0 (6,8); 95% ДИ: 32,5–35,4	0,129**
Рост (см) Height (cm)	Me: 175,0; Min: 155,0; Max: 197,0 M(SD): 173,6 (8,9); 95% ДИ: 171,7–175,6	Me: 172,0; Min: 156,0; Max: 193,0 M(SD): 172,6 (8,4); 95% ДИ: 170,7–174,4	0,948**
Вес (кг) Weight (kg)	Me: 73,0; Min: 46,0; Max: 115,4 M(SD): 72,6 (14,9); 95% ДИ: 69,4–75,9	Me: 72,4; Min: 46,9; Max: 110,0 M(SD): 72,4 (13,3); 95% ДИ: 69,5–75,3	0,432**

Примечание: ДИ – доверительный интервал; *двусторонний точный критерий Фишера; **критерий U Манна-Уитни.
Note: CI – confidence interval. *Two-tailed Fisher's exact test; **Mann-Whitney U-test.

специфических антител в сыворотке крови считали титры анти-HBs 10 мМЕ/мл и выше.

Данное исследование проводилось на основании разрешения, выданного Минздравом России (№ 580 от 04.10.2019 г.). Организатором исследования являлась российская контрактная исследовательская организация (КИО) «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА». Период проведения исследования был с декабря 2019 г по март 2022 г. на базе восьми клинических центров: ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ, Санкт-Петербург; ООО «Уромед», г. Смоленск; Медицинская компания ООО «Гепатолог», г. Самара; ГБУЗ СОКЦ СПИД, г. Самара; ФГБОУ ВО ЯГМУ МЗ РФ, г. Ярославль; ФБУН ЦНИИЗ Роспотребнадзора, Москва; ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург; ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера МЗ РФ, г. Пермь.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием программного пакета SPSS 22 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) и среды программирования R Statistical Software (v4.0.3; R Core Team 2020).

Для всех временных точек уровень сероконверсии и серопротекции по анти-HBs антител с указанием 95% ДИ представлен в виде таблицы для каждой группы. Для анти-HBs антител рассчитаны геометрическое среднее концентрации (ГСК) и их 95% ДИ. Статистический анализ иммуногенности проведен на одностороннем уровне значимости $\alpha = 2,5\%$ и с использованием интервальной оценки для подтверждения «не меньшей» эффективности, с расчетом двусторонних 95% ДИ для абсолютной разности показателей серопротекции в точке Месяц 7. Определение нижней границы ДИ для данной разности $>NIM = -10\%$ свидетельствует о не меньшей эффективности вакцины Бубо®-Унигеп, чем у Вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой, в отношении гуморального иммунного ответа.

Результаты

По результатам клинико-лабораторных обследований все включенные в исследование добровольцы были признаны здоровыми и соответствовали критериям включения/невключения. Оценка гематологических и биохимических параметров в ходе скрининга до и спустя 2 недели после инъекции вакцинных препаратов показала, что у лиц, включенных в исследование, изученные показатели находились в пределах границ нормального диапазона. После однократного внутримышечного введения 1 мл вакцины Бубо®-Унигеп в динамике изменения в абсолютном выражении были крайне незначительны и отражали естественную биологическую изменчивость. Отклонений от референсных значений не наблюдалось. Все основные показатели жизнедеятельности (АД, ЧСС, ЧД, температура тела, ЭКГ) находились в пределах нормы у всех

добровольцев как до, так и после вакцинации в течение периода наблюдения.

Согласно критериям оценки иммунологической активности оба препарата – Бубо®-Унигеп и Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая были сопоставимы при достижении конечных точек исследования (концентрация анти-HBs через 7 месяцев после введения первой дозы вакцины). Обе вакцины эффективно индуцировали протективный гуморальный иммунный ответ, направленный против главного кластера В-клеточных эпитопов ВГВ. Показатели серопротекции в группах Т и R составили 96,3% и 92,6% соответственно. При этом нижняя граница ДИ для абсолютной разности показателей серопротекции составила -4,6% и находилась выше установленного Протоколом значения $NIM = -10\%$, что позволило принять гипотезу о не меньшей эффективности испытуемой вакцины (табл. 2)

Результаты сравнительного анализа концентраций анти-HBs, определенных через 7 месяцев после введения первой дозы вакцины Бубо®-Унигеп или Вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой, показали, что уровень антител в группе Т был статистически значимо выше соответствующего параметра в группе R ($p < 0,01$). Динамика значений ГСК анти-HBs у добровольцев групп Т и R представлена в таблице 3. Как видно из приведенных данных, в точках «60 дней», «180 дней» и 210 дней значения ГСК у испытуемых группы Т были выше соответствующих параметров добровольцев группы R.

Для наглядности полученные результаты представлены на рисунка 1.

В ходе исследования было зарегистрировано 321 нежелательное явление (НЯ): 159 в группе R и 162 в группе Т – всего у 77 участников исследования. Серьезных НЯ зафиксировано не было, подавляющее большинство случаев ($n = 315$) были легкой степени тяжести, шесть НЯ средней степени тяжести не были связаны с введением препаратов. Из 321 события, зарегистрированного, как НЯ, 202 события (103 – в группе Т и 99 – в группе R) по классификации MedDRA были отнесены к классу «Реакции в месте инъекции» (незначительные гиперемия и болезненность в месте введения, проходившие самостоятельно в течение 2–3 суток). На втором и третьем месте по частоте встречаемости были соответственно «ощущение усталости» и «головная боль», которые также не требовали медицинского вмешательства. Статистически значимых межгрупповых отличий по общему количеству и по числу НЯ, связанных с введением препаратов, обнаружено не было.

Обсуждение

Несмотря на эффективность вакцинопрофилактики ГВ на протяжении последних 30 лет, снижение показателей заболеваемости острыми формами обычно стабилизируется на низких

Таблица 2. Сравнение эффективности вакцины Бубо®-Унигеп (Т) и Вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой в отношении иммунного ответа, оцениваемого по уровню серопротекции**Table 2. Comparison of the effectiveness of the Bubo® -Unigep (T) vaccine and the recombinant yeast Hepatitis B vaccine with respect to the immune response assessed by the level of seroprotection**

Статистики Statistics	Показатель Value
Показатель серопротекции (доля пациентов с концентрацией анти-НВс ≥ 10 мМЕ/мл) в группе Т (рТ) Seroprotection index (proportion of patients with anti-HBs concentration ≥ 10 mMU/ml) in group T (pT)	96,3
Показатель серопротекции (доля пациентов с концентрацией анти-НВс антител ≥ 10 мМЕ/мл) в группе R (рR) Seroprotection index (proportion of patients with anti-HBs concentration ≥ 10 mMU/ml) in group T (pR)	92,6
Разность пропорций (рТ-рR) Difference of proportions (pT-pR)	3,7
Стандартная ошибка (рТ-рR) Standard error (pT-pR)	3,6
Граница верхнего 95% ДИ (рТ-рR) Upper 95% CI limit (pT-pR)	12,0
Граница нижнего 95% ДИ (рТ-рR) Lower 95% CI limit (pT-pR)	- 4,6 %
Предел не меньшей эффективности Δ (non-inferiority margin, NIM)	- 10,0 %

Таблица 3. Динамика значений ГСК анти-НВс антител у добровольцев, получавших вакцину Бубо®-Унигеп или Вакцину гепатита В рекомбинантную дрожжевую (данные общей выборки)**Table 3. Dynamics of GMC values of anti-HBs antibodies in volunteers who received Bubo®- Unigep vaccine or recombinant yeast Hepatitis B vaccine (general sample data)**

Период исследования Study period	Концентрация анти-НВс антител, мМЕ/мл (геометрическое среднее концентрации) Anti-HBs antibody concentration, mIU/ml (geometric mean of concentrations GMC)		p
	Группа Т / Group T	Группа R / Group R	
Скрининг Screening	n: 83 ГСК (SD) / GMC: 3,4 (4,8) 95% ДИ (ГСК): 2,4 – 4,8	n: 83 ГСК(SD) / GMC: 2,4 (4,4) 95% ДИ (ГСК): 1,8 – 3,4	0,1530
Визит 3 (30 день) Visit 3 (30 day)	n: 83 ГСК (SD) / GMC: 34,0 (38,5) 95% ДИ (ГСК): 15,3 – 75,4	n: 83 ГСК(SD) / GMC: 34,4 (40,9) 95% ДИ (ГСК): 15,3 – 77,4	0,9331
Визит 4 (60 день) Visit 4 (60 day)	n: 83 ГСК (SD) / GMC: 118,1 (17,9) 95% ДИ (ГСК): 62,9 – 221,8	n: 83 ГСК(SD) / GMC: 52,1 (22,4) 95% ДИ (ГСК): 26,4 – 102,7	0,0656
Визит 5 (180 день) Visit 6 (180 day)	n: 82 ГСК (SD) / GMC: 243,9 (10,5) 95% ДИ (ГСК): 149,2 – 418,5	n: 81 ГСК(SD) / GMC: 129,1 (15,7) 95% ДИ (ГСК): 70,2 – 237,5	0,0610
Визит 6 (210 день) Visit 6 (210 day)	n: 81 ГСК (SD) / GMC: 1227,9 (11,1) 95% ДИ (ГСК): 721,7 – 2089,3	n: 81 ГСК(SD) / GMC: 388,3 (12,7) 95% ДИ (ГСК): 221,2 – 681,4	0,0039

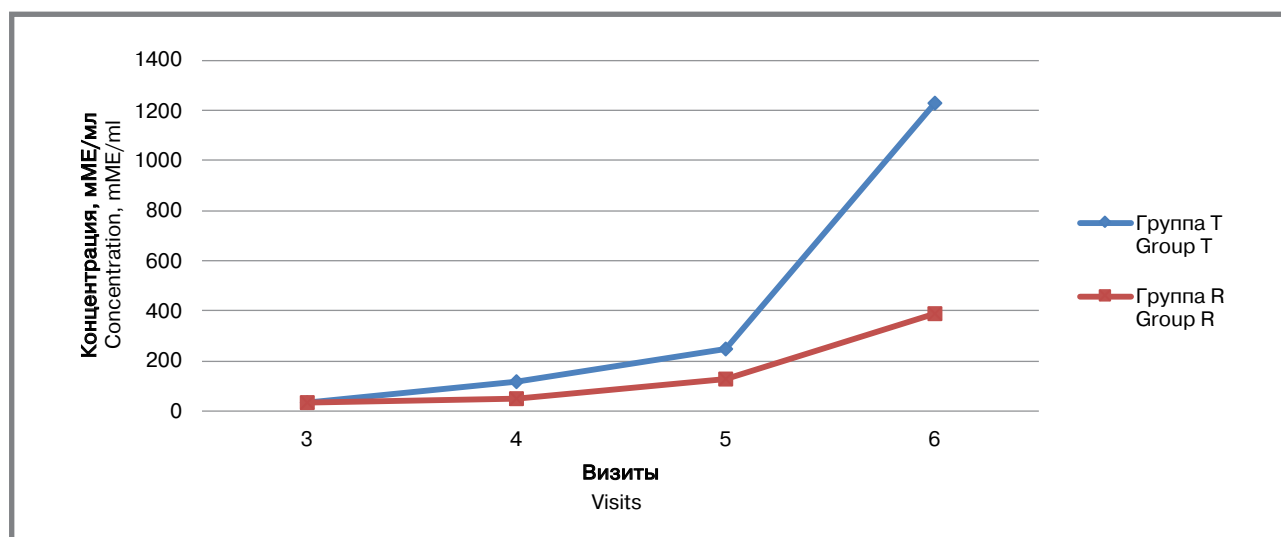
цифрах и никогда не достигает нулевых значений. Все это указывает на существование определенных адаптационных механизмов, используемых ВГВ в ответ на вакцинацию. Одним из возможных вариантов реализации этой стратегии является распространение эскейп-мутантов вируса, способных ускользнуть от протективного действия поствакцинальных антител. Проблема мутантных форм ВГВ, которые не только избегают иммунологического прессинга, но и не выявляются скрининговыми тестами, в последнее годы становится все более актуальной, поскольку массовая вакцинация против ГВ и применение противовирусных препаратов для лечения ХГВ способствуют их преимущественной

селекции и распространению. Подразделение ВОЗ, занимающееся вакцинопрофилактикой вирусных гепатитов, решило пересмотреть свои стратегические планы с учетом возрастающей проблемы распространенности мутантов, «ускользающих» от вакцинации, а также рекомендовать создание независимой глобальной сети для их мониторинга.

Вышеизложенные данные привели к возникновению точки зрения о необходимости скорейшей разработки вакцины, эффективной в отношении «escape»-мутантов ВГВ, которая обладала бы максимально широким, приближающимся к естественно индуцируемому, спектром эпитопов, стимулирующим

Рисунок 1. Динамика нарастания анти-НВ-антител (среднее геометрическое концентрации)

Figure 1. Evolution of anti-HB antibodies (geometric mean concentration)



развитие протективного гуморального ответа, направленного как против отдельных субтипов ВГВ – ау и ад, так и против эпитопов G145R и других эскейп-мутантов [5,9,12,17,18]. Подобная поливакцина нового поколения за счет расширения специфичности иммунного ответа способна существенно увеличить эффективность профилактики ГВ по сравнению с существующими в настоящее время вакцинами.

В рамках решения данной задачи на основе ранее зарегистрированной вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ» была разработана трехвалентная вакцина Бубо®-Унигеп, содержащая антигенные детерминанты HBsAg серотипов ау и ад и детерминанту серотипа ау с мутацией G145R. На первой фазе клинической разработки по протоколу RDPH_17_09 было проведено «Открытое, одноцентровое, нерандомизированное клиническое исследование безопасности и реактогенности трехвалентной вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой Бубо®-Унигеп у здоровых добровольцев после однократной внутримышечной инъекции», положительные результаты которого позволили перейти к следующему этапу и проведению регистрационного исследования препарата при проведении полного курса вакцинации.

Заключение

По результатам двойного слепого, сравнительного, рандомизированного, многоцентрового клинического исследования по оценке иммуногенности, реактогенности и безопасности препарата Бубо®-Унигеп (трехвалентная вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая, ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ») и препарата Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая, ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ», проводимого в двух параллельных группах у ранее не привитых лиц во взрослой здоровой популяции, установлено, что согласно критериям оценки безопасности и эффективности оба препарата обладали низкой реактогенностью и были, по меньшей мере, одинаково эффективны.

Вывод на рынок вакцины Бубо®-Унигеп будет способствовать более эффективной вакцинопрофилактике ГВ за счет включения в состав препарата актуальных серотипов ВГВ, которые являются эндемичными и преобладают на территории Российской Федерации. Формирование полноценного иммунного ответа путем образования анти-НВs, обладающих широкой реакционной способностью и обеспечивающих защиту против инфекции, вызванной мутантом G145R, позволят повысить порог инфицирования и уменьшить число случаев заболевания ГВ среди уже вакцинированного населения.

Литература

1. Hepatitis B. Key facts. 24 June 2022. Доступно на: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (accessed May 30, 2023).
2. Documentation of WHO for Executive Board sessions and Health Assemblies. WHA75. May 2022. Доступно на: https://apps.who.int/gb/e/e_wha75.html (accessed June 2, 2023).
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.
4. Coffin, C.S., Osioy, C., Gao, S., et al. Hepatitis B virus (HBV) variants fluctuate in paired plasma and peripheral blood mononuclear cells among patient cohorts during different chronic hepatitis B (CHB) disease phases. J. Viral Hepat. 2015;22(4):416–426. <https://doi.org/10.1111/jvh.12308>
5. Konopleva, M.V., Borisova, V.N. Sokolova, M.V. et al. Recombinant HBsAg of the Wild-Type and the G145R Escape Mutant, included in the New Multivalent Vaccine against Hepatitis B Virus, Dramatically Differ in their Effects on Leukocytes from Healthy Donors In Vitro. Vaccines. 2022;10:235. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020235>
6. Акимкин В. Г., Семенов Т. А. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность вакцинации медицинских работников против гепатита В. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017;4(95):52–57. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-52-57>

7. Кочетова Е. О.7686, Шамшева О. В., Полеско И. В. и др. Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей и лиц молодого возраста. *Лечащий врач*. 2023;7-14. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.001.
8. Семенов Т. А. Иммунный ответ при вакцинации против гепатита В у лиц с иммунодефицитными состояниями. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011;1(56):51–58.
9. Чуланов В. П., Семенов Т. А., Карандашова И. В. и др. Современный взгляд на проблему выбора вакцины против гепатита В. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017;16(4):65–72. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-65-72>
10. Семенов Т. А., Ярош Л. В., Баженов А. И. и др. Эпидемиологическая оценка распространенности «скрытых» форм и HBsAg-мутантов вируса гепатита В у гематологических больных. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012;6(67):9–14.
11. Крымский М. А., Крымский Р. М., Буданов М. В. и др. Соответствие вакцин против гепатита В типу вируса, преобладающего на территории Российской Федерации. *Биофармацевтический журнал*. 2010; 2 (5): 8–15.
12. Соколова М. В., Коноплева М. В., Семенов Т. А. и др. Механизмы иммунологического ускользания вируса гепатита В. *Вестник РАМН*. 2017;72 (6):408–419. <https://doi.org/10.15690/vramn866>
13. Коноплева М. В., Борисова В. Н., Семенов Т. А., Крымский М. А. Проблемы современной стратегии вакцинации против гепатита В. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017;16(4):58–63. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-58-63>
14. Асатрян М. Н., Салман Э. Р., Куликовский В. В. и др. Изучение процессов распространения мутантных вариантов «вакцинального бегства» вируса гепатита В с помощью компьютерной эпидемиологической модели. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2013;6:34–38.
15. Коноплева М. В., Борисова В. Н., Соколова М. В. и др. Сравнительная характеристика антигенных свойств рекомбинантных и нативных HBs-антигенов с мутацией G145R и оценка их иммуногенности. *Вопросы вирусологии*. 2017;62(4): 179–186. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-4-179-186>
16. Максвитис Р. И., Иванов Р. В., Амелин А. В. и др. Новая отечественная трехвалентная вакцина против гепатита В «Бубо-Унигеп»: результаты первой фазы клинических исследований и перспективы дальнейшего изучения с целью регистрации в России. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(6):45–52. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-45-52>
17. Tseng TC, Yang HC, Kao JH. More viral mutants, less HBsAg clearance? One size may not fit all. *Gut*. 2017;66(7):1349. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313027.
18. Lazarevic I, Banko A, Miljanovic D, Cupic M. Immune-Escape Hepatitis B Virus Mutations Associated with Viral Reactivation upon Immunosuppression. *Viruses*. 2019;11(9):778. doi: 10.3390/v11090778.

Reference

1. Hepatitis B. Key facts. 24 June 2022. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (accessed May 30, 2023).
2. Documentation of WHO for Executive Board sessions and Health Assemblies. WHA75. May 2022. Available at: https://apps.who.int/gb/eb/e_waha75.html (accessed June 2, 2023).
3. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being. 2022.– 340 p. (in Russ.).
4. Coffin, C.S., Osiowy, C., Gao, S., et al. Hepatitis B virus (HBV) variants fluctuate in paired plasma and peripheral blood mononuclear cells among patient cohorts during different chronic hepatitis B (CHB) disease phases. *J. Viral Hepat.* 2015;22(4):416–426. <https://doi.org/10.1111/jvh.12308>
5. Konopleva, M.V., Borisova, V.N., Sokolova, M.V., et al. Recombinant HBsAg of the Wild-Type and the G145R Escape Mutant, included in the New Multivalent Vaccine against Hepatitis B Virus, Dramatically Differ in their Effects on Leukocytes from Healthy Donors In Vitro. *Vaccines*. 2022;10:235. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020235> Hepatitis B Virus, Dramatically Differ in their
6. Akimkin V.G., Semenenko T.A. Epidemiological and immunological efficacy of health workers vaccination against hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017; 4 (95):52–57 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-52-57>
7. Kochetova E.O., Shamsheva O.V., Polesko I.V., et al. Features of the formation of specific immunity after vaccination against viral hepatitis B in children and young people. *Attending physician*. 2023; 7-14. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.001.
8. Semenenko T.A. Immune response after vaccination against hepatitis B in patients with immunodeficiency. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2011;1(56):51–58 (In Russ.).
9. Chulanov V.P., Semenenko T.A., Karandashova I.V., et al. Modern View on the Problem of Choosing a Vaccine against Hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(4):65–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-65-72>
10. Semenenko T.A., Yarosh L.V., Bazhenov A.I., et al. Epidemiological assessment of the prevalence of «occult» forms and HBsAg mutants of hepatitis B virus in hematological patients. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012;6(67):9–14 (In Russ.).
11. Krymsky M. A., Krymsky R. M., Budanov M. V., et al. Compliance of hepatitis B vaccines with the type of virus prevailing on the territory of the Russian Federation. *Biopharmaceutical Journal*. 2010;2(5):8–15.
12. Sokolova, M.V., Konopleva, M.V., Semenenko, T.A., Akimkin, V.G., Tutelyan, A.V.; Suslov, A.P. The mechanisms of immune escape by hepatitis B virus. *Ann. Russ. Acad. Med. Sci.* 2017; 72 (6), 408–419. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn866>
13. Konopleva M.V., Borisova V.N., Semenenko T.A., Krymskiy M.A. Problems of the Current Vaccination Strategy against Hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(4):58–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-58-63>
14. Asatryan M.N., Salman E.R., Kilikovsky V.V., et al. The study of the processes of the spread of mutant variants of the «vaccine flight» of the hepatitis B virus using a computer epidemiological model. *Epidemiology and infectious diseases. Current issues*. 2013;6: 34–38.
15. Konopleva M.V., Borisova V.N., Sokolova M.V., et al. Comparative characteristics of the antigenic properties of recombinant and native HBs antigens with the G145R mutation and an assessment of their immunogenicity. *Problems of virology*. 2017; 62 (4): 179–186. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-4-179-186>
16. Maksvitits RY, Ivanov RV, Amelin AV, et al. New Russian Trivalent Hepatitis B vaccine (Bubo-Unigep): Phase I Clinical Study Results and Perspectives of Further Investigations Aiming Registration in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(6):45–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-45-52>
17. Tseng TC, Yang HC, Kao JH. More viral mutants, less HBsAg clearance? One size may not fit all. *Gut*. 2017;66(7):1349. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313027.
18. Lazarevic I, Banko A, Miljanovic D, Cupic M. Immune-Escape Hepatitis B Virus Mutations Associated with Viral Reactivation upon Immunosuppression. *Viruses*. 2019;11(9):778. doi: 10.3390/v11090778.

Об авторах

- **Вера Николаевна Борисова** – к. х. н., президент ЗАО НПК «КОМБИО-ТЕХ», ORCID 0000-0001-7571-150X. borisova@combiotech.com.
- **Роман Йонович Максвитис** – директор по исследованиям ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА», +7 926 526 96 68, roman-maksvitits@rdpharma.ru
- **Роман Владимирович Иванов** – генеральный директор ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА», +7 926 531 61 39, roman-ivanov@rdpharma.ru.
- **Татьяна Анатольевна Семенов** – д. м. н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии, ФБГУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ. +7 499 190 72 56. semenenko@gamaleya.org. ORCID 0000-0002-6686-9011.

Поступила: 10.05.2023. Принята к печати: 06.06.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Vera N. Borisova** – Cand. Sci. (Chem.), the President of CJSC «RPC COM-BIOTECH». borisova@combiotech.com ORCID 0000-0001-7571-150X
- **Roman Y. Maksvitits** – medical research director of «R&DPharma». +7 926 526 96 68. roman-maksvitits@rdpharma.ru
- **Roman V. Ivanov** – general director of «R&DPharma». +7 926 531 61 39, roman-ivanov@rdpharma.ru.
- **Tatiana A. Semenenko** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Epidemiology Department, N.F.Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology. semenenko@gamaleya.org. ORCID 0000-0002-6686-9011

Received: 10.05.2023. Accepted: 06.06.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.