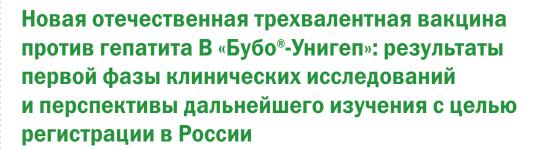
# Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-45-52



Р. Й. Максвитис\*<sup>1</sup>, Р. В. Иванов<sup>1</sup>, А. В. Амелин<sup>1</sup>, А. В. Гончарова<sup>1</sup>, А. С. Андреева<sup>2</sup>, И. А. Гринёв<sup>2</sup>

1000 «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА», Москва

<sup>2</sup>000 «УРОМЕД», Москва

#### Резюме

Актуальность. Отсутствие зарегистрированной вакцины, активной в отношении escape-мутанта G145R определяет необходимость разработки препарата для вакцинопрофилактики инфекционного гепатита, вызванного вирусом гепатита В. Целью исследования являлась оценка безопасности и реактогенности вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой Бубо®-Унигеп у здоровых добровольцев. Материалы и методы. Для подтверждения безопасности новой трехвалентной вакцины Бубо®-Унигеп было проведено открытое, одноцентровое, нерандомизированное клиническое исследование с участием здоровых добровольцев мужского пола на клинической базе ООО «Уромед» (г. Смоленск) по протоколу, разработанному контрактной исследовательской организацией «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА». Результаты и обсуждения. Оценка безопасности и реактогенности проводилась на протяжении всего периода исследования. При оценке безопасности было зарегистрировано одно нежелательное явление, не связанное с применением вакцины Бубо®-Унигеп. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Локальные реакции в месте инъекции отсутствовали на всем протяжении периода наблюдения. Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой безопасности и ареактогенности изучаемой вакцины Бубо®-Унигеп.

**Ключевые слова:** гепатит B, escape-мутант, серотип, вакцинопрофилактика, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, серотип av. ad

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Максвитис Р. Й., 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: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-45-52.

# New Russian Trivalent Hepatitis B vaccine (Bubo\*-Unigep): Phase I Clinical Study Results and Perspectives of Further Investigations Aiming Registration in Russia

RYo Maksvitis\*\*¹, RV Ivanov¹, AV Amelin¹, AV Goncharova¹, AS Andreeva², IA Grinyov²

- <sup>1</sup> «R&DPharma», Moscow, Russian Federation
- <sup>2</sup> «UROMED», Moscow, Russian Federation

#### Abstract

**Relevance.** The absence of a registered vaccine against G145R escape mutant determines the need to develop a drug for the prophylaxis of infectious hepatitis caused by the hepatitis B virus.

The **aim** of the study was to evaluate the safety and reactogenicity of a new hepatitis B recombinant Bubo®-Unigep yeast vaccine in healthy volunteers. **Materials & Methods.** To confirm the safety of the new trivalent Bubo®-Unigep vaccine, an open, single-center, nonrandomized clinical trial was conducted in healthy male volunteers at the clinical base of «Uromed» (Smolensk) according to the protocol developed by the contract research organization R&D Pharma. **Results and discussions.** Safety and reactogenicity assessment was carried out throughout the study period. In the safety assessment, one adverse event was reported that was not related to the use of Bubo®-Unigep vaccine. No serious adverse events have been reported. There were no local reactions at the injection site throughout the observation period. The results indicate a high safety and areactogenicity of Bubo®-Unigep vaccine. **Conclusions:** The confirmed safety and areactogenicity of a new Bubo®-Unigep vaccine in a phase I clinical trial allows to proceed

<sup>\*</sup> Для переписки: Максвитис Роман Йонович, директор по исследованиям ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА», 115088, Россия, Москва, ул.Угрешская д.2, стр.57, офис 412. +7 926 526 96 68, roman\_maksvitis@crpharma.ru. ©Максвитис Р. Й. и др.

<sup>\*\*</sup> For correspondence: Maksvitis RYo, medical research director of «R&DPharma», st. Ugreshskaya 2, building 57, office 412, Moscow, Russian Federation 115088. +7 926 526 96 68, roman maksvitis@crpharma.ru. © Maksvitis RY et al.

# Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

to the next stage and to conduct a registration study in which immunogenicity, safety and reactogenicity will be studied during the full course of vaccination. The introduction of such a vaccine on the market will contribute to a more effective vaccination against those serotypes of the hepatitis B virus that are endemic and prevail in the Russian Federation. Due to the created complete immunity, the infection threshold rises and the number of cases of hepatitis B among the already vaccinated population decreases.

**Key words:** hepatitis B, escape-mutant, serotype, vaccine prophylaxis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, serotype ay, ad No conflict of interest to declare.

For citation: Maksvitis 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: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-45-52.

#### Введение

Гепатит В (ГВ) одна из наиболее распространенных вирусных инфекций и одна из причин смертности в мире. Среди 2 млрд лиц, инфицированных вирусом ГВ (ВГВ), 350 млн человек (5% населения мира) являются хроническими носителями ВГВ. По данным ВОЗ 2017 г., число новых случаев инфицирования составило 1,1 млн человек [1].

В особо эндемичных районах ВГВ передается либо от матери ребенку при родах (перинатальная передача), либо в результате горизонтальной передачи (контакта с зараженной кровью). У детей, инфицированных до 5-ти лет, очень часто (в 95% случаев) развивается хронический гепатит. Заражение в зрелом возрасте приводит к развитию хронического гепатита менее чем в 5% случаев [1]. Хронический гепатит может протекать в тяжелой форме в перспективе переходя в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному.

На протяжении 30 лет вакцина против гепатита В – это первая вакцина, которая вводится новорожденным в первые 24 часа жизни [2]. Тем не менее, заболеваемость гепатитом В в мире сохраняется, что указывает на адаптационную способность ВГВ

В нескольких независимых исследованиях генетической гетерогенности вируса гепатита В на территории России была выявлена циркуляция трех его генотипов (A, C и D) с доминированием во всех регионах генотипа D серотипа ау [3–5]. Соответственно вакцинацию в России необходимо проводить против эндемичного вируса, т. е. против вируса гепатита В серотипа ау.

В исследованиях [3] серотипов HBsAg в вакцинах, находящихся в обращении на российском рынке, выявлено, что на данный момент только компания ЗАО «НПК «КОМБИОТЕХ» поставляет на российский рынок вакцину против гепатита В серотипа ау (вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая, регистрационный номер Р № 000738/01 от 19.11.2007 г.), превалирующего на территории России.

Основным механизмом адаптации вируса к иммунному ответу является появление мутантных форм. Наиболее распространена мутация G145R, о которой стало известно более 25 лет

назад [6], но актуальность этой проблемы сохраняется и в наше время. Этот мутант стабилен и может долгое время сохранять способность к репликации, т. е. замещать аминокислотный остаток глицина в положении 145 на аргинин.

Варианты ВГВ, в отношении которых вакцинация оказалась неэффективной, получили название мутантов «вакцинного ускользания», или «еѕсаремутантов». Практически все они имеют замены в α-детерминанте HBsAg. Прорыв инфекции у вакцинированных лиц, ассоциированный с точечной заменой глицина на аргинин (sG145R), приводит к постоянной виремии и антигенемии, несмотря на серопротективный уровень антител [7].

В наше время проблема мутантов ВГВ стала еще более актуальной, так как массовая вакцинация и широкое применение иммуносупрессивной химиотерапии способствовали значительному увеличению их распространенности. Данные, представленные в литературе, указывают на возрастающее накопление HBsAg-мутантов у вакцинированных лиц. Вариант вируса с заменой G145R является наиболее распространенным и значимым. Он был обнаружен при исследованиях во многих странах, в том числе и в России [8–10].

Проведенная предварительная селекция рекомбинантных HBsAg, содержащих мутацию G145R, по антигенным и иммуногенным свойствам близких нативному аналогу, дала основание для создания специфического компонента вакцины против гепатита В с эскейп-мутацией G145R в HBsAg [11].

В настоящее время не зарегистрировано ни одной вакцины, активной в отношении указанной мутации. Для решения данной проблемы в ЗАО «НПК «КОМБИОТЕХ»» был получен и исследован экспериментально рекомбинантный антиген escape-мутанта G145R [11], что позволяет создать и зарегистрировать собственную профилактическую вакцину.

На сегодняшний день завершена I фаза клинического исследования новой трехвалентной вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой — Бубо®-Унигеп, разработанной на основе существующей на рынке рекомбинантной вакцины производства ЗАО «НПК «КОМБИОТЕХ» (Патент РФ № 2238105, регистрационный номер Р №000738/01 от 19.11.2007 г.)

# Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

и которая содержит протективные антигены, обеспечивающие защиту от «диких» форм вируса гепатита В субтипов ау и аd. Вакцина Бубо®-Унигеп в дополнение к указанным антигенным детерминантам содержит детерминанту серотипа ау с мутацией G145R в количестве 10 мкг на 1 мл суспензии.

#### Материалы и методы

Для подтверждения безопасности новой трехвалентной вакцины Бубо®-Унигеп было проведено клиническое исследование по протоколу RDPh\_17\_09 «Открытое, одноцентровое, нерандомизированное клиническое исследование безопасности и реактогенности трехвалентной вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой Бубо®-Унигеп у здоровых добровольцев после однократной внутримышечной инъекции».

Данное исследование проводилось на основании разрешения, выданного Минздравом России (№ 243 от 25.05.2018 г.). Организатором исследования являлась российская контрактная исследовательская организация (КИО) «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА», клиническая база общество с ограниченной ответственностью «Уромед» (г. Смоленск) [12].

#### Критерии включения в исследование:

- Взрослые мужчины и женщины, в возрасте от 18 до 45 лет включительно на момент первой вакцинации
- 2. Отсутствие тяжелой соматической патологии по данным анамнеза и стандартного клинического обследования, проведенного перед включением в исследование
- **3.** Серонегативные по HBs антигену, анти-HBc и анти-HBs антителам
- 4. Для женщин участие возможно, если:
  - репродуктивная функция отсутствует
  - либо, при сохранной репродуктивной функции дано согласие на весь срок исследования воздерживаться от половых контактов или использовать адекватные меры контрацепции
  - тест на беременность отрицательный.
- **5.** Подписанное информированное согласие на участие в исследовании

# Критериями невключения в исследование являлись:

- Применение любых исследуемых или незарегистрированных лекарственных препаратов или вакцин в течение 30 дней до введения первой дозы изучаемой вакцины или запланированное применение во время проведения исследования
- Длительное применение (более 14 дней) иммуносупрессоров или других иммуномодулирующих препаратов в течение последних 6 месяцев до введения первой дозы изучаемой вакцины. В случае применения кортикостероидов их доза в пересчете на преднизолон не должна

- превышать 0,5 мг/кг/сут. Разрешается применение ингаляционных или местных стероидов
- 3. Назначение иммуноглобуллинов и/или любых продуктов из крови в течение последних 3 месяцев до введения первой дозы изучаемой вакцины или запланированное применение во время проведения исследования
- Запланированное назначение / назначение вакцин, не предусмотренных настоящим протоколом в течение 30 дней до введения первой дозы изучаемой вакцины
- **5.** Вакцинация против гепатита В ранее
- 6. Гепатит В в анамнезе
- 7. Известные данные об экспозиции к гепатиту В в течение 30 дней до введения первой дозы изучаемой вакцины
- 8. Любые подтвержденные данные или подозрение о наличии иммуносупрессивных или иммунодефицитных состояний, включая ВИЧ-инфекцию
- Аллергические заболевания или реакции к любому из компонентов изучаемых вакцин в анамнезе, и которые могут обостриться на введение препарата, в том числе аллергические реакции на пекарские дрожжи
- 10. Острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний на момент скрининга или в течение 4-х недель, предшествующих скринингу. Острым считается заболевание с умеренными или выраженными проявлениями и протекающее с или без температурной реакции (не > 37,0 °C)
- Острые или хронические клинически выраженные нарушения дыхательной, сердечнососудистой системы, функции печени и почек по данным анамнеза или физикального обследования, или лабораторных тестов
- 12. Беременность и кормление грудью
- **13.** Запланированая беременность во время участия в исследовании у женщин
- 14. Прием более 10-ти единиц алкоголя в неделю (1 единица алкоголя эквивалентна 500 мл пива, 200 мл вина или 50 мл крепких спиртных напитков) или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными средствами
- **15.** Курение более 10 сигарет в день

#### Этапы исследования

- **1.** Скрининг: длительность до **14** дней до Дня **1** (скрининг начинался после подписания информированного согласия).
- 2. Госпитализация и введение препарата: День 1.
- **3.** Период наблюдения I (в стационаре): 120 ± 2 ч (5 суток) после инъекции (День 1 День 6).
- **4.** Период наблюдения II (амбулаторно): в последующие 9 дней (День 7 День 15).
- Окончание исследования (ОИ) после выполнения всех процедур через 14 дней после

# Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 1. Обобщенные демографические характеристики добровольцев

Table 1. Generalized demographic characteristics of volunteers

Статистики Statistics	Возраст, лет Age, years	Рост, см Height, cm	Macca тела, кг Weight, kg	ИМТ, кг/м² ВМІ, kg/m²
N	20	20	20	20
Mean	29,6	178,0	74,2	23,4
Median	27,0	176,5	69,4	22,8
SD	7,6	7,0	12,2	3,2
Min	18,0	169,0	59,9	18,7
Max	43,0	193,0	98,6	28,7

Примечание: N – число наблюдений. Mean – среднее арифметическое. Median – медиана. SD – стандартное отклонение. Min – минимальное значение. Max – максимальное значение

Note: N – number of observations. Mean – arithmetic mean. Median – median. SD – standard deviation. Min - minimum value. Max – maximum value

инъекции вакцины (окончание Периода наблюдения II, выполнялось в День 15).

Исследуемый препарат Бубо®-Унигеп, суспензия для внутримышечного введения, 1 мл, содержащая 30 мкг рекомбинантного HBsAg, вводился однократно в дельтовидную мышцу плеча.

Всем участникам в ходе исследования проводились 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, температура тела, ЧД), оценка по шкале реактогенности, в которой в баллах учитывались: тяжесть местных реакций (боль, пальпаторная реакция, эритема, инфильтрат), тяжесть нарушений основных функциональных показателей (АД, ЧСС, температура тела, ЧД), тяжесть системных реакций (тошнота/рвота, головная боль, усталость, мышечные/суставные боли, зуд/сыпь).

Главной конечной точкой являлось количество зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ), отнесенных к поствакцинальным реакциям, оцениваемых за 96 часов наблюдения после введения препарата. Дополнительно оценивалось количество НЯ, отнесенных к поствакцинальным реакциям, за первые 24 часа наблюдения после введения препарата, а также количество системных и местных поствакцинальных нежелательных реакций, соответствующих 1, 2, 3 и 4 категориям тяжести и другие нежелательные явления, не связанные с применением вакцины. Постоянное наблюдение проводилось в момент введения препарата, а также после введения вакцины в течение 5 дней госпитализации (120 ± 2 ч) на предмет возникновения НЯ. Все НЯ, произошедшие после приема изучаемого препарата при их возникновении у каждого отдельного добровольца, оценивались по тяжести, серьезности, причинно-следственной связи и действий с исследуемым препаратом.

Кодирование нежелательных явлений в исследовании проводилось с использованием

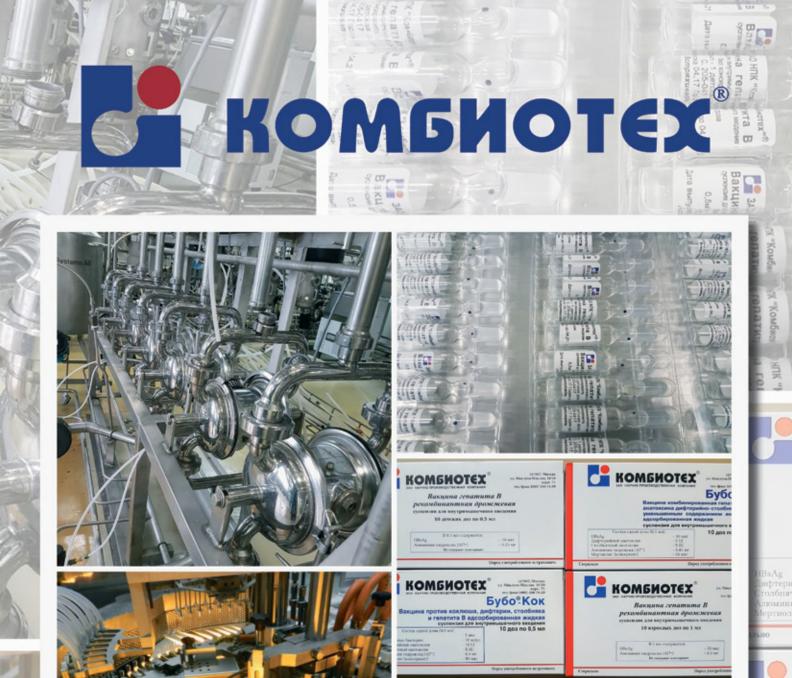
классификации МКБ-10. Информация по нежелательным явлениям, возникшим после назначения препарата, была обобщена в виде количества добровольцев с нежелательными явлениями и общего количества нежелательных явлений.

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS 22.0. Дескриптивный статистический анализ проведен на данных, полученных от всех включенных в исследование добровольцев, которым был назначен исследуемый препарат. Формального статистического анализа на различия не проводилось, так как в исследовании не выдвигались никакие гипотезы для проверки.

#### Результаты и обсуждение

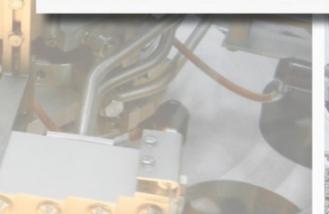
В исследование было включено 20 добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 43 лет, средний возраст составил 29,6 ± 7,6 лет; средний рост  $-178,0 \pm 7,0$  см (в диапазоне 169,0-193,0 см); средняя масса тела составила 74,2 ± 12,2 кг (в диапазоне 59,9–98,6 кг); средний индекс массы тела (ИМТ)  $-23,4 \pm 3,2$  кг/м $^2$  в диапазоне 18,7-28,7 кг/м<sup>2</sup>. Обобщенные демографические данные представлены в таблице 1. По результатам клинико-лабораторных обследований все включенные в исследование субъекты были признаны здоровыми и соответствовали всем критериям включения/не включения. Все двадцать добровольцев, включенных в исследование и которым была выполнена однократная инъекция изучаемой вакцины Бубо®-Унигеп, завершили участие исследование с выполнением всех предусмотренных в протоколе процедур (табл. 2).

В проведенном исследовании было зарегистрировано одно нежелательное явление только у одного добровольца (5% от всех участников). НЯ было представлено болью в горле. Данное НЯ не было расценено исследователями как неожиданное, не имело причинно-следственную связь с исследуемым препаратом Бубо®-Унигеп и не требовало дальнейшего наблюдения. Тяжесть НЯ была расценена











# Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

#### Таблица 2. Диспозиция участников

Table 2. Disposition of participants

Категория Category	<b>Bcero</b> Total
Скринировано, N Screened, N	21
Включено в исследование, N Enrolled, N	20
Назначен препарат, N (%) Dosed, N (%)	20 (100%)
Завершили участие, N (%) Completed participation, N (%)	20 (100%)
Выбыли досрочно, N (%) из них Early withdrawal, N (%) of them	0 (0%)
Исключены, N (%) Excluded, N (%)	0 (0%)
Исключены по причине безопасности, N (%) Excluded for safety reasons, N (%)	0 (0%)
Исключены по личной причине (медицинские показания), N (%) Excluded for personal reason (medical indications), N (%)	0 (0%)
Исключены по личной причине (без медицинских показаний), N (%) Excluded for personal reason (without medical indications), N (%)	0 (0%)

как легкая. Тяжелых нежелательных явлений не зафиксировано. Случаев серьезных нежелательных явлений и смертельных исходов не зарегистрировано. Ни один из добровольцев не был исключен исследователем по причинам, связанным с безопасностью или какими либо другими.

Оценка реактогенности вакцины Бубо®-Унигеп проводилась на всем протяжении исследования. При этом не было зарегистрировано ни одного симптома, являющегося мерой реактогенности. Отсутствовали как местные, так и общие проявления после однократной внутримышечной инъекции.

Проводили измерения гематологических (ОАК) и биохимических (БАК) показателей в ходе скрининга: исходно, в День 4 и День 15 после инъекции препарата Бубо®-Унигеп. Исходно у всех добровольцев все показатели находились в пределах границ нормального (референсного) 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 инъекции, так и после нее на всем периоде наблюдения.

Следует отметить, что среднее значение концентрации IgE через 14 дней после введения исследуемого препарата Бубо $^{\circ}$ -Унигеп уменьшилось на 21,4 МЕ/мл от исходных показателей,

но при этом оставалось в пределах нормы, что косвенно свидетельствует об отсутствии аллергического действия вакцины.

Результаты исследования показали, что новая вакцина Бубо®-Унигеп (суспензия для внутримышечного введения, 1 мл, ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ») является безопасной и хорошо переносится.

Переносимость, безопасность и ареактогенность однократно введенной дозы исследуемого препарата подтверждена. Не было выявлено серьезных нежелательных явлений. Исследуемый препарат Бубо®-Унигеп не вызывал развития целевых (таргетированных) местных и системных поствакцинальных нежелательных явлений, что позволяет проводить его дальнейшее клиническое изучение.

Вакцинация против гепатита В проводится по всему миру на протяжении последних 30 лет. Однако снижение показателя заболеваемости обычно стабилизируется на низких показателях и никогда не достигает нулевых значений. Считается, что широкое использование вакцин, не способных защитить от мутантов вируса гепатита В, может постепенно привести к замене вируса «дикого» типа на мутантные формы. В совокупности, эти данные определяют высокую актуальность работы по созданию вакцин против мутантных штаммов гепатита В.

Все вышеизложенные данные вызывают серьезную обеспокоенность относительно политики вакцинации против гепатита В, которая проводится в настоящее время. Подразделение ВОЗ, занимающееся вакцинопрофилактикой вирусных

# Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

гепатитов, решило пересмотреть свои стратегические планы с учетом возрастающей проблемы распространенности мутантов, «ускользающих» от вакцинации, а также рекомендовать создание независимой глобальной сети для мониторинга мутантных форм ВГВ. Это еще больше повышает актуальность разработки новых эффективных вакцин против гепатита В, препятствующих появлению и распространению мутантных форм.

На данный момент в мире пока не сущезарегистрированной вакцины тив escape-мутанта G145R вируса гепатита В. Возрастающая актуальность проблемы «escape»мутантов вируса гепатита В требует скорейшую разработку вакцины, которая была бы эффективна в отношении максимально широкого, приближающегося к естественно индуцируемому спектру эпитопов ВГВ, и стимулировала развитие протективного ответа антителообразования, направленного как против отдельных субтипов вируса гепатита B - ay и ad, так и против эпитопов мутанта G145R и других «escape-мутантов». Предполагается, что за счет расширения специфичности иммунного ответа такая поливакцина нового поколения существенно увеличит эффективность вакцинации против гепатита В по сравнению с существующими в настоящее время вакцинами, поскольку позволит снизить число лиц с недостаточным иммунным ответом и защитить от распространения мутантов вакцинального «ускользания».

В рамках решения данной задачи ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ» был получен рекомбинантный

антиген escape-мутанта G145R, продуцируемый в метилотрофных дрожжах *H. polymorpha*.

#### Заключение

Исследуемый препарат Бубо®-Унигеп разработан на основе ранее зарегистрированной вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой (ЗАО «НПК «КОМБИОТЕХ»), содержащей в качестве действующего вещества сорбированный на алюминии гидроксиде белок, который синтезирован рекомбинантным способом штаммом дрожжей Saccharomyces cerevisiae и/или Hansenula polymorpha и содержит антигенные детерминанты HBsAg серотипов ау и аd в количестве 20 мкг в 1 мл суспензии. Исследованный препарат (вакцина Бубо®-Унигеп) отличается тем, что в дополнение к указанным антигенным детерминантам содержит детерминанту серотипа ау с мутацией G145R в количестве 10 мкг на 1 мл суспензии.

Подтвержденная безопасность и ареактогенность новой вакцины Бубо®-Унигеп на первой фазе клинической разработки позволяет перейти к следующему этапу и проведению регистрационного исследования, в котором будет изучаться иммуногенность, безопасность и реактогенность при проведении полного курса вакцинации.

Вывод на рынок вакцины Бубо®-Унигеп будет способствовать более эффективной вакцинопрофилактике против тех серотипов вируса гепатита В, которые являются эндемичными и превалируют на территории Российской Федерации. За счет создающегося полного иммунитета повышается порог инфицирования и уменьшается количество случаев заболевания гепатитом В среди уже вакцинированного населения.

#### Литература

- 1. Информационные бюллетени. Гепатит В. Доступно на: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b (дата обращения 26.09.2019)
- 2. Национальный календарь профилактических прививок. Доступно на: https://www.rosminzdrav.ru/opendata/7707778246-natskalendarprofilakprivivok2015/visual (дата обращения 26.09.2019)
- 3. Крымский М. А́., Крымский Р. М., Буданов М. В., Борисова В. Н. Соответствие вакцин против гепатита В типу вируса, превалирующего на территории Российской Федерации. // Биофармацевтический журнал. 2010. Т. 2. № 5. С. 8–5.
- 4. Нетесов С. В., Калашникова Т. В., Нетесова И. Г. и др. Субтипы HBsAg вируса гепатита В в Западной Сибири. Вопросы вирусологии. 2004; 1: 17–20.
- 5. Чуланов В.П., Семененко Т.А., Карандашова И.В. и др. Современный взгляд на проблему выбора вакцины против гепатита В. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 4 (95): 65–72.
- 6. Carman WF, Korula J, Wallace L, MacPhee R et al. Fulminant reactivation of hepatitis B due to envelope protein mutant that escaped detection by monoclonal HBsAg ELISA. Lancet. 1995 Jun 3; 345(8962): 1406–7.
- 7. Соколова М. В., Коноплёва М. В., Семененко Т. А. и др. Механизмы иммунологического ускользания вируса гепатита В. Вестник Российской академии медицинских наук. 2017. Т. 72. № 6. С. 408–419. DOI: 10.15690/vramn866.
- 8. Chang MH. Breakthrough HBV infection in vaccinated children in Taiwan: surveillance for HBV mutants. Antivir Ther. 2010; 15 (3 Pt. B): 463 469. DOI: 10.3851/IMP1555.
- 9. Hofmann M, Thimme R. Kill, Control, or Escape: Immune Responses in Viral Hepatitis. Clin. Liver Disease. 2016; 8 (3):79 –82. DOI: 10.1002/cld.576.
- 10. Семененко Т. А., Никитина Г. Ю., Птушкин В. В. и др. Распространенность скрытых и мутантных форм гепатита В у пациентов гематологических отделений многопрофильного стационара. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016. Т. 18. № 1. С. 56 –62.
- 11. 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. DOI: 10.18821/0507-4088-2017-62-4-179-186.
- 12. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/CiPermitionReg.aspx (дата обращения 26.09.2019).

#### References

- 1. Newsletters. Hepatitis B. Available at: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b (accessed September 26, 2019)
- 2. National calendar of vaccinations. Available at: https://www.rosminzdrav.ru/opendata/7707778246-natskalendarprofilakprivivok2015/visual (accessed September 26, 2019)
- 3. Krymsky M. A., Krymsky R. M., Budanov M. V., Borisova V. N. Correspondence of hepatitis B vaccines to the type of virus prevailing in the Russian Federation // Biopharmaceutical journal. 2010. Vol. 2. No. 5. P. 8–5.
- 4. Netesov S. V., Kalashnikova T. V., Netesova I. G. et al. Subtypes of HBsAg of hepatitis B virus in Western Siberia. Questions of virology. 2004; 1: 17–20.
- 5. Chulanov V. P., Semenenko T. A., Karandashova I. V. et al. A modern view of the problem of choosing a vaccine against hepatitis B. Epidemiology and vaccination. 2017; 4 (95): 65–72.
- 6. Carman WF, Korula J, Wallace L et al. Fulminant reactivation of hepatitis B due to envelope protein mutant that escaped detection by monoclonal HBsAg ELISA. Lancet.1995 Jun 3; 345(8962): 1406–7.

# Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- 7. Sokolova M. V., Konopleva M. V., Semenenko T. A. et al. Mechanisms of immunological escape of the hepatitis B virus. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2017.V. 72. No. 6. P. 408–419. DOI: 10.15690 / vramn866.
- 8. Chang MH. Breakthrough HBV infection in vaccinated children in Taiwan: surveillance for HBV mutants. Antivir Ther. 2010; 15 (3 Pt. B): 463 –469. DOI: 10.3851/IMP1555.
- 9. Hofmann M, Thimme R. Kill, Control, or Escape: Immune Responses in Viral Hepatitis. Clin. Liver Disease. 2016; 8 (3):79 –82. DOI: 10.1002/cld.576.
- Semenenko T. A., Nikitina G. Yu., Ptushkin V. V. et al. Prevalence of latent and mutant forms of hepatitis B in patients of hematological departments of a multidisciplinary hospital. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2016.V. 18. No. 1. P. 56 –62.
- 11. 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. Questions of virology. 2017; 62 (4): 179-186. DOI: 10.18821/0507-4088-2017-62-4-179-186.
- 12. The state register of medicines. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/CiPermitionReg.aspx (accessed September 26, 2019).

#### Об авторах

- Роман Йонович Максвитис директор по исследованиям ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА», 115088, Россия, Москва, ул.Угрешская д.2, стр.57, офис 412. +7 926 526 96 68, roman\_maksvitis@crpharma.ru.
- Роман Владимирович Иванов генеральный директор ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА». +7 926 531 61 39, roman-ivanov@rdpharma.ru.
- Артем Валерьевич Амелин ведущий менеджер по исследованиям и регистрации ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА». +7 926 526 96 59, artem-amelin@ rdpharma.ru.
- Анастасия Васильевна Гончарова менеджер по медицинским исследованиям ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА».+7 915 074 96 41, anastasiagoncharova@rdpharma.ru.
- Андреева Алла Семёновна врач –клинический фармаколог ООО «УРОМЕД».+7 910 788 56 45, alla@antibiotic.ru.
- Иван Андреевич Гринёв главный врач ООО «УРОМЕД», +7 910 783 13 13 igrinyov@smolensktrials.ru.

Поступила: 7.11.2019. Принята к печати: 27.11.2019.

Контент доступен под лицензией СС ВУ 4.0.

#### **About the Authors**

- Roman Y. Maksvitis medical research director of «R&DPharma», st. Ugreshskaya 2, building 57, office 412, Moscow, Russian Federation 115088. +7 926 526 96 68, roman\_maksvitis@crpharma.ru.
- Roman V. Ivanov general director of «R&DPharma». +7 926 531 61 39, roman-ivanov@rdpharma.ru.
- Artem V. Amelin lead manager of preclinical research and registration of «R&DPharma». +7 926 526 96 59, artem-amelin@rdpharma.ru.
- Anastasiya V. Goncharova manager of medical research of «R&DPharma».
  +7 915 074 96 41, anastasia-goncharova@rdpharma.ru.
- Alla S. Andreeva doctor-clinical pharmacologist of «UROMED». +7 910 788 56 45. alla@antibiotic.ru.
- Ivan A. Grinyov head physician of «UROMED». +7 910 783 13 13, igrinyov@ smolensktrials.ru.

Received: 7.11.2019. Accepted: 27.11.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

#### **ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ И CDC**

### В результате всплеска заболеваемости корью в мире умерло 140 000 человек

По последним оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Центра по контролю и профилактике заболеваний Соединенных Штатов Америки (СDС), в 2018 г. от кори умерло свыше 140 000 человек. Это результат резкого роста заболеваемости корью во всем мире, вызванный целым рядом вспышек во всех регионах мира.

Большинство случаев с летальным исходом приходилось на детей в возрасте младше 5 лет. Для младенцев и детей самого раннего возраста корь наиболее опасна, поскольку может привести к таким осложнениям, как пневмония и энцефалит, а также к пожизненной инвалидности в результате необратимых поражений головного мозга, слепоте, потери слуха. Согласно опубликованным в последнее время данным, вирус кори может на многие месяцы и даже годы выводит из строя память иммунной системы. Такая «иммунная амнезия» наносит удар по защитным силами организма, в результате перенесшие корь становятся уязвимыми к другим потенциально смертельным болезням, таким как грипп или тяжелые ОКИ.

Заболеваемость корью можно предотвратить путем вакцинации. Однако уже почти десятилетие в мире охват прививками остается на прежнем уровне. Согласно оценкам ВОЗ и ЮНИСЕФ, в 2018 г. первую прививку коревой вакциной во всем мире получили 86% детей, вторую – менее 70%.

Существующие в мире показатели охвата вакцинацией не позволяют предупреждать вспышки кори. Для защиты населения от болезни ВОЗ рекомендует обеспечить двумя прививками коревой вакциной 95% жителей каждой страны и каждого населенного пункта.

В 2018 г. показатели заболеваемости корью были выше всего в Демократической Республике Конго, Либерии, Мадагаскаре, Сомали и Украине. На долю этих пяти стран пришлась почти половина всех случаев кори в мире.

Рекордное за последние 25 лет число случаев кори было зарегистрировано в Соединенных Штатах, а четыре страны Европы (Албания, Чехия, Греция и Со-

единенное Королевство) в 2018 г. после затяжных вспышек болезни утратили статус элиминировавших корь.

Странам и мировому сообществу необходимо не только реагировать на вспышки, но и продолжать вкладывать ресурсы в высококачественные программы иммунизации и эпиднадзора на национальном уровне, поскольку это позволяет оперативно выявлять и ликвидировать вспышки кори до того, как они начнут уносить человеческие жизни.

Согласно оценкам, за последние 18 лет только благодаря вакцинации против кори было спасено более 23 млн жизней.

Согласно оценкам ВОЗ, в 2018 г. в Африканском регионе заболело в общей сложности 1 759 000 человек и 52 600 человек умерло; в Американском регионе заболело 83 500 человек; в Регионе Восточного Средиземноморья заболело 2 852 700 и умерло 49 000 человек; в Европейском регионе 861 800 человек заболело и 200 умерло; в Юго-Восточной Азии заболело 3 803 800 и умерло 39 100 человек; в Западной части Тихого океана заболело 408 400 и умерло 1 300 человек.

Если расчетные данные позволяют делать практические выводы о последствиях и долгосрочных тенденциях заболеваемости корью, то данные о зарегистрированных случаях позволяют в реальном времени оценивать ситуацию и сопоставлять показатели. В 2018 г. ВОЗ получила уведомления о 353 236 случаях заболевания. По состоянию на середину ноября 2019 г. во всем мире было зарегистрировано уже более 413 000 случаев кори и дополнительно 250 000 случаев в Демократической Республике Конго (согласно национальным отчетным данным); в совокупности это в три раза больше, чем в это же время в 2018 г.

Источник: https://www.who.int/news-room/detail/05-12-2019-more-than-140-000-die-from-measles-as-casessurge-worldwide