



Лекарственные препараты иммуноглобулина человека против гепатита В: вопросы стандартизации

Е.А. Коновалова , Е.Н. Калинина, Е.С. Кормщикова, Е.В. Росина, С.Е. Зиганшина, К.А. Воробьев, И.В. Парамонов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», ул. Красноармейская, д. 72, Киров, 610027, Российская Федерация

 Коновалова Екатерина Анатольевна; konovalovaea@niigpk.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Специфический иммуноглобулин человека получают из плазмы крови иммунизированных доноров и применяют для иммунопрофилактики вирусного гепатита В. Основная проблема при контроле качества таких препаратов и оценке их профилактической эффективности связана с отсутствием стандартных образцов, аттестованных по содержанию антител к поверхностному антигену вируса гепатита В. Систематизация и анализ существующего лабораторного и производственного опыта в данной области нужны для выработки новых подходов к стандартизации препаратов иммуноглобулина человека против гепатита В.

ЦЕЛЬ. Охарактеризовать лекарственные препараты иммуноглобулина человека против гепатита В и рассмотреть подходы к их стандартизации.

ОБСУЖДЕНИЕ. Большая часть препаратов иммуноглобулина человека против гепатита В разработана в Германии (27%), Италии (17%) и США (17%). Из всех препаратов 67% выпускается в лекарственной форме для внутримышечного введения, 30% — для внутривенного введения, 3% — для подкожного введения. Специфическая активность указанных лекарственных средств варьирует от 50 до 500 МЕ/мл. В России зарегистрировано три наименования препарата, содержащего специфический иммуноглобулин человека. Количество вводимых в гражданский оборот лекарственных средств не в полной мере покрывает потребности лечебно-профилактических учреждений. Эффективность иммунопрофилактики напрямую зависит от дозы препарата, которую рассчитывают исходя из специфической активности. Для обеспечения точности определения указанного показателя качества следует использовать стандартный образец содержания антител к поверхностному антигену вируса гепатита В, аттестованный в международных единицах. Существующий международный стандарт специфического иммуноглобулина человека ограниченно доступен для приобретения на территории Российской Федерации, а национальный (фармакопейный) стандартный образец отсутствует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Анализ данных о выпускаемых препаратах иммуноглобулина человека против гепатита В позволил выявить современные направления развития данной сферы фарминдустрии. Разработка и применение национального (фармакопейного) стандартного образца содержания антител к поверхностному антигену вируса гепатита В будет способствовать повышению качества продукции и эффективности иммунопрофилактики.

Ключевые слова: вирусный гепатит В; антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В; иммуноглобулин человека против гепатита В; специфическая активность; стандартный образец

Для цитирования: Коновалова Е.А., Калинина Е.Н., Кормщикова Е.С., Росина Е.В., Зиганшина С.Е., Воробьев К.А., Парамонов И.В. Лекарственные препараты иммуноглобулина человека против гепатита В: вопросы стандартизации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2025;25(2):170–181. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-621>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР № 124032600075-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Human hepatitis B immunoglobulins: Standardisation issues

Ekaterina A. Konovalova , Elena N. Kalinina, Elena S. Kormshchikova, Elena V. Rosina, Svetlana E. Ziganshina, Konstantin A. Vorobiev, Igor V. Paramonov

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency, 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov 610027, Russian Federation

 Ekaterina A. Konovalova; konovalovaea@niigpk.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Human hepatitis B immunoglobulins (HBIGs) are produced from the plasma of vaccinated donors and are used to prevent hepatitis B virus infection. The main challenge associated with the quality control and efficacy evaluation of HBIGs is the lack of reference standards certified for the content of antibodies to hepatitis B virus surface antigen (HBsAg). Systematisation and analysis of the relevant experience in HBIG testing and manufacturing will contribute to the development of new approaches to HBIG standardisation.

AIM. This study aimed to characterise HBIGs and consider approaches to their standardisation.

DISCUSSION. Most HBIGs are developed in Germany (27%), Italy (17%), and the USA (17%) and are formulated for intramuscular (67%), intravenous (30%), and subcutaneous (3%) administration. The potency of HBIGs varies from 50 to 500 IU/mL. There are 3 HBIGs approved in Russia, but the available HBIGs do not fully cover the needs of prevention and treatment providers. The effectiveness of hepatitis B prevention directly depends on the HBIG dose, which is calculated using the potency of the HBIG. Ensuring the accuracy of HBIG potency determination requires a reference standard for anti-HBsAg antibodies certified in international units. The existing international standard for HBIGs has limited commercial availability in the Russian Federation, and the national (pharmacopoeial) reference standard for HBIGs is lacking.

CONCLUSIONS. The analysis of information on the currently manufactured HBIGs has identified recent development trends in this pharmaceutical industry sector. The future development and implementation of the national (pharmacopoeial) reference standard for anti-HBsAg antibodies will contribute to improving the quality of HBIGs and, therefore, the effectiveness of preventive immunisation against hepatitis B.

Keywords: viral hepatitis B; HBV; antibodies to hepatitis B virus surface antigen; HBsAg; human hepatitis B immunoglobulin; potency; reference standard

For citation: Konovalova E.A., Kalinina E.N., Kormshchikova E.S., Rosina E.V., Ziganshina S.E., Vorobiev K.A., Paramonov I.V. Human hepatitis B immunoglobulins: Standardisation issues. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2025;25(2):170–181. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-621>

Funding. This study was conducted as part of applied research funded under a state assignment of the Federal Medical Biological Agency of Russia (R&D Registry No. 124032600075-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Вирусный гепатит В (ВГВ) — инфекционное заболевание с преимущественным поражением печени и возможным исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному у лиц с хронической формой¹. Эта патология является серьезной проблемой для глобального здравоохранения. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире насчитывается >250 млн человек с диагнозом хронического ВГВ и ежегодно регистрируется ≈1,2 млн новых случаев инфекции². В Российской Федерации за последнее десятилетие заболеваемость ВГВ снижается: количество вновь выявленных случаев заражения ВГВ сократилось в 4 раза (с 1,32 до 0,33 на 100 тыс. населения)³. При положительной тенденции к уменьшению распространенности заболевания полная элиминация вируса не достигнута, о чем свидетельствуют летальные исходы, в том числе среди детского населения (1 летальный случай в 2021 г., 2 — в 2022 г.)⁴.

С целью формирования активного иммунитета, то есть достижения концентрации антител к поверхностному антигену вируса гепатита В (анти-HBsAg) в крови не менее 10 МЕ/л, рекомендуется проведение иммунизации вакцинами на основе очищенного поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg)⁵ [1]. Современные вакцины получают с помощью технологий рекомбинантной ДНК. Они содержат в своем составе HBsAg серотипов ауw и адw, которые наиболее распространены на территории нашей страны, поэтому считается, что любая подобная вакцина может обеспечить защиту населения от инфицирования вирусом гепатита В.

В Российской Федерации вакцинация против ВГВ включена в национальный календарь профилактических прививок⁶, но 100% охват населения не достигнут. Наиболее защищены от инфекции дети (97% вакцинированных)

и взрослые в возрасте от 18 до 35 лет (98% вакцинированных). Самый низкий процент иммунизированного населения наблюдается среди лиц старше 60 лет (44% вакцинированных)⁷.

Поддержание максимально высокого уровня вакцинации населения Российской Федерации является одной из приоритетных задач профилактики ВГВ. Показана роль активно-пассивной иммунизации в иммунопрофилактике ВГВ, предусматривающей одновременное введение иммуноглобулина человека против гепатита В (ИГЧГВ) и вакцины⁸ [2–5]. Такая схема введения обеспечивает немедленную пассивную защиту от заражения после контакта с инфекцией за счет поступления в кровотоки специфического иммуноглобулина и долгосрочную иммунизацию путем выработки собственных анти-HBsAg в ответ на введение вакцины [6].

Эффективность пассивной иммунопрофилактики зависит от специфической активности ИГЧГВ, которая характеризуется концентрацией анти-HBsAg. Ее определяют с использованием стандартных образцов (СО), аттестованных в международных единицах (МЕ), в иммуноферментном анализе⁹. Это позволяет унифицировать результаты тестирования и повысить точность определения основного показателя качества ИГЧГВ.

Изучение и систематизация информации о производстве, стандартизации и применении лекарственных препаратов ИГЧГВ позволит выявить существующие проблемы в данной сфере и определить пути их решения.

Цель работы — охарактеризовать лекарственные препараты иммуноглобулина человека против гепатита В и рассмотреть подходы к их стандартизации.

Проанализированы данные научных публикаций и нормативных актов в области профилактики ВГВ, производства и стандартизации ИГЧГВ.

¹ СанПиН 3.3686-21. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней.

² Hepatitis B Newsletter. WHO; 2024.

³ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году». Роспотребнадзор; 2024.

⁴ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году». Роспотребнадзор; 2023.

⁵ Technical Report No. 978. Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks. WHO; 2013.

⁶ Приказ Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок».

⁷ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году». Роспотребнадзор; 2024.

⁸ Клинические рекомендации «Острый гепатит В (ГВ) у взрослых». Минздрав России; 2022.

Клинические рекомендации «Острый гепатит В (ОГВ) у детей». Минздрав России; 2021.

⁹ ФС.3.3.2.00012.18 Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутримышечного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.; 2018.

ФС.3.3.2.00011.18 Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.; 2018.

Информационный поиск проведен в электронных библиотеках PubMed, eLIBRARY и справочно-правовой системе «Консультант плюс».

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Механизм действия и показания к применению иммуноглобулина человека против вируса гепатита В

Действующим веществом в составе ИГЧГВ является анти-НВsAg. Терапевтический эффект препарата достигается за счет высокоаффинного связывания специфических антител с НВsAg, который является основным компонентом оболочки вириона. Анти-НВsAg ориентированы преимущественно на связывание с α -детерминантой указанного антигена [7, 8], что обеспечивает защиту от вируса гепатита В всех серотипов. Противовирусный иммунитет формируется при нейтрализации вируса в кровотоке посредством блокирования рецепторов, отвечающих за связывание вируса с мембраной клетки-мишени [9]. Известно также, что анти-НВsAg способны экранировать клеточные рецепторы и эндоцитировать в гепатоциты, препятствуя проникновению вирионов в цитоплазму клетки [10].

При внутривенной инфузии ИГЧГВ сразу попадает в системный кровоток. Происходит его перераспределение между плазмой и внесосудистым пространством. Биодоступность такой лекарственной формы составляет 100%, а период полувыведения — в среднем 22 сут. Внутримышечное введение препарата позволяет создать максимальную концентрацию антител в крови только через 24 ч с периодом полувыведения от 4 до 5 нед. Утилизируется иммуноглобулин клетками ретикулоэндотелиальной системы¹⁰.

Введение ИГЧГВ показано лицам с недостаточной напряженностью поствакцинального иммунитета, которые нуждаются в постоянной профилактике по причине непрерывного риска инфицирования ВГВ¹¹. Экстренная профилактика заболевания с применением данного препарата рекомендована в случае контакта

с инфицированным материалом. Вирус может проникнуть в организм через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки при попадании на них зараженного биоматериала, при незащищенном половом акте, через плаценту от матери к плоду [11–15]. Применение ИГЧГВ показано лицам, контактирующим с носителями НВsAg или больными острым ВГВ; детям, рожденным от инфицированных матерей; медицинскому персоналу, работающему с кровью, ее компонентами и препаратами; не вакцинированным против гепатита В пациентам, регулярно получающим гемотрансфузии и препараты крови. ИГЧГВ применяют с целью иммунопрофилактики в комплексе с вакциной¹² [6, 16]. ИГЧГВ может быть использован для лечения легких и среднетяжелых форм острого ВГВ¹³.

Технологии производства иммуноглобулина человека против гепатита В

Лекарственные препараты ИГЧГВ производят из плазмы человека для фракционирования, заготовленной от здоровых вакцинированных доноров. Для вакцинации обычно используют доступные рекомбинантные вакцины против гепатита В: «Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая» (ЗАО НПК «Комбиотех», Россия)¹⁴ и «Регевак® В вакцина против гепатита В, рекомбинантная дрожжевая жидкая» (АО «Биннофарм», Россия)¹⁵. Вакцины производят на основе поверхностных антигенов вируса серотипов ауw и адw, что обеспечивает выработку у доноров высокопротективных специфических антител, активных в отношении наиболее распространенных серотипов вируса. Оценку напряженности иммунитета осуществляют через 30 сут после вакцинации. К донорам иммуноспецифической плазмы допускают лиц, в сыворотке крови которых содержатся анти-НВsAg в концентрации не менее 7 МЕ/мл¹⁶. Для производства ИГЧГВ используется сырье, соответствующее требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации и не представляющее опасности заражения гемотрансмиссивными инфекциями¹⁷.

¹⁰ Инструкция к препарату «Антиген® (Иммуноглобулин человека против гепатита В)». Инструкция к препарату «Антиген-Нео® Иммуноглобулин человека против гепатита В хроматографически очищенный». Инструкция к препарату «Неогепатект (Иммуноглобулин человека против гепатита В)».

¹¹ Инструкция к препарату «Антиген-Нео® Иммуноглобулин человека против гепатита В хроматографически очищенный».

¹² Инструкция к препарату «Антиген® (Иммуноглобулин человека против гепатита В)». Инструкция к препарату «Антиген-Нео® Иммуноглобулин человека против гепатита В хроматографически очищенный». Инструкция к препарату «Неогепатект (Иммуноглобулин человека против гепатита В)».

¹³ Инструкция к препарату «Антиген® (Иммуноглобулин человека против гепатита В)».

¹⁴ Инструкция к препарату «Вакцина Гепатита В рекомбинантная дрожжевая суспензия для внутримышечного введения».

¹⁵ Инструкция к препарату «Регевак® В (Вакцина против гепатита В, рекомбинантная дрожжевая жидкая)».

¹⁶ Приказ Минздрава России от 21.11.2022 № 750н «Об утверждении порядка иммунизации доноров для заготовки иммуноспецифической плазмы».

¹⁷ ФС.3.3.2.0001.18 Плазма человека для фракционирования. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

Иммуноглобулиновые препараты получают путем фракционирования донорской плазмы. В Российской Федерации нашел применение метод холодного этанольного фракционирования по Cohn [17]. Он включает в себя осаждение фибриногена; выделение и очистку фракции β - и γ -глобулинов; осаждение β -глобулинов и липоидов; выделение, концентрирование и очистку γ -глобулинов. Фракцию иммуноглобулинов класса G (IgG) с чистотой более 97% и минимальным содержанием примесей получают при соблюдении всех условий фракционирования. Высокая степень чистоты препаратов ИГЧГВ, а также инаktivация и/или удаление патогенов (таких, как ВИЧ, вирусы гепатитов В и С) достигается благодаря включению в технологию производства следующих стадий: растворитель / детергентная обработка; противовирусная фильтрация; хроматографическая очистка; выдерживание при pH 4,0–4,5 и температуре 37 °C в течение 48 ч [18].

В Японии из-за нехватки гипериммунного сырья разрабатывают рекомбинантный противогепатитный иммуноглобулин на основе экспрессирующих анти-HBsAg В-клеток, которые получают от вакцинированных лиц после введения им одной бустерной дозы вакцины против гепатита В. В-клетки получают с использованием гибридомной технологии (моноклональные клетки периферической крови, трансформированные вирусом Эпштейна–Барр и гибридные с линией клеток миеломы) или сортировкой антигенспецифических В-клеток памяти. Комплементарную ДНК, кодирующую тяжелую и легкую цепи целевого антитела, клонируют в вектор экспрессии IgG1 и трансфицируют в клетки Expi293F (культура клеток, происходящая из клеток эмбриональной почки человека HEK293). Полученные рекомбинантные моноклональные антитела демонстрируют более сильную нейтрализующую активность *in vitro*, чем используемый в настоящее время ИГЧГВ [19]. Разработка таких препаратов является сложной задачей в связи с ограниченным доступом к техническим и финансовым ресурсам, а вывод на рынок представляется в весьма отдаленной перспективе.

Мировая практика применения иммуноглобулина человека против гепатита В

К настоящему времени показана результативность иммунопрофилактики с применением ИГЧГВ после трансплантации печени. Отмечено, что при введении ИГЧГВ в высоких дозах в течение длительного времени снижается риск рецидива антигенемии HBsAg (циркуляция указанного антигена в крови) [20, 21]. Анализ результатов

исследований позволил сделать вывод об эффективности применения ИГЧГВ в комбинации с вакциной и противовирусными препаратами. В этих случаях отмечено снижение риска рецидива заболевания до 50% [22–27].

Консультативным комитетом по практике иммунизации США (Advisory Committee on Immunization Practices) рекомендовано новорожденным от HBsAg-позитивных матерей в первые 12 ч жизни одновременное введение одной дозы ИГЧГВ (0,5 мл) внутримышечно и первой дозы вакцины против гепатита В. Совместное применение ИГЧГВ и вакцины требуется пациентам в случае контакта с зараженным биоматериалом, незащищенного полового акта или использования одной иглы с инфицированным лицом [6, 28, 29]. Рекомендации не изменились при пересмотре в 2018 г. и до сих пор используются для обоснования постконтактной иммунопрофилактики заболевания, предотвращения внутриутробного инфицирования ВГВ и дородовой иммунопрофилактики женщин [30, 31]. Считается, что комбинированная профилактика способна предупреждать перинатальную передачу вируса от матери ребенку во время беременности. Пассивная и активная иммунопрофилактика ВГВ при рождении в комбинации с применением противовирусных препаратов лежат в основе ключевой стратегии ВОЗ по глобальной элиминации вируса к 2030 г. [32–35].

Опыт применения ИГЧГВ, накопленный специалистами разных стран, свидетельствует о его значимой роли в иммунопрофилактике заболевания, поэтому в *таблице 1* приведены результаты информационного поиска наиболее распространенных в мире препаратов ИГЧГВ.

Специфическая активность препаратов ИГЧГВ, представленных на мировом фармацевтическом рынке (*табл. 1*), варьирует от 50 до 500 МЕ/мл. Из них 67% выпускается в лекарственной форме для внутримышечного введения, 30% — для внутривенного введения, 3% — для подкожного введения. Больше всего препаратов разработано в Германии (27%), Италии (17%) и США (17%). На долю Российской Федерации, Великобритании, Австрии, Индии, ЮАР, Японии, Малайзии, Швейцарии, Франции и Украины суммарно приходится 39% выпускаемого ИГЧГВ (*рис. 1*).

Российская практика применения иммуноглобулина человека против гепатита В

Первым стандартизованным ИГЧГВ в Российской Федерации считается лекарственный препарат для внутримышечного введения Антигеп®, содержащий 100 МЕ/доза анти-HBsAg

Таблица 1. Наиболее распространенные в мире препараты иммуноглобулина человека против гепатита В
Table 1. The most common human hepatitis B immunoglobulins in the world

Торговое наименование препаратов <i>Trade name</i>	Специфическая активность (содержание анти-НВsAg, МЕ/мл) <i>Potency (anti-HBsAg content, IU/mL)</i>	Лекарственная форма <i>Dosage form</i>
Германия / <i>Germany</i>		
Гепатитис В Иммуноглобулин Р Бейринг <i>Hepatitis B Immunoglobulin P Behring®</i>	200 МЕ/мл / <i>200 IU/mL</i>	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>
Гепатект <i>Hepatect®</i>	50 МЕ/мл / <i>50 IU/mL</i>	Раствор для внутривенного введения <i>Solution for intravenous administration</i>
Наби-ГВ <i>Nabi-HB®</i>	>312 МЕ/мл / <i>>312 IU/mL</i>	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>
Наби-ГВ НоваПлюс <i>Nabi-HB NovaPlus®</i>	>312 МЕ/мл / <i>>312 IU/mL</i>	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>
Зутектра <i>Zutectra®</i>	500 МЕ/мл / <i>500 IU/mL</i>	Раствор для подкожного введения <i>Solution for subcutaneous administration</i>
Г-БИГ <i>H-BIG®</i>	220 МЕ/мл / <i>220 IU/mL</i>	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>
Байхеп В <i>Bayhep B®</i>	217 МЕ/мл / <i>217 IU/mL</i>	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>
Неогепатект <i>Neohepatect®</i>	50 МЕ/мл / <i>50 IU/mL</i>	Раствор для внутривенного введения <i>Solution for intravenous administration</i>
Италия / <i>Italy</i>		
Уман Биг <i>UMAN-BIG®</i>	180 МЕ/мл / <i>180 IU/mL</i>	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>
Венбиг <i>VENBIG®</i>	50 МЕ/мл / <i>50 IU/mL</i>	Раствор для внутривенного введения <i>Solution for intravenous administration</i>
Гаймабиг <i>Haimabig®</i>	180 МЕ/мл / <i>180 IU/mL</i>	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>
Гепуман В <i>Hepuman B®</i>	100 МЕ/мл / <i>100 IU/mL</i>	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>
ИммуноНВs <i>IMMUNOHBs®</i>	180 МЕ/мл / <i>180 IU/mL</i>	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>
США / <i>USA</i>		
ГепГам В <i>HepaGam B®</i>	>312 МЕ/мл / <i>>312 IU/mL</i>	Раствор для внутривенного введения <i>Solution for intravenous administration</i>
ГепГам В НоваПлюс <i>HepaGam B NovaPlus®</i>	>312 МЕ/мл / <i>>312 IU/mL</i>	Раствор для внутримышечного введения (возможно подкожное введение) <i>Solution for intramuscular administration</i> <i>(subcutaneous administration is possible)</i>
ГиперГЕП В <i>HyperHEP B®</i>	>220 МЕ/мл / <i>>220 IU/mL</i>	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>
Геп-В-Гаммаджи <i>Hep-B-Gammagee®</i>	220 МЕ/мл / <i>220 IU/mL</i>	Раствор для внутривенного введения <i>Solution for intravenous administration</i>
Игантибе <i>Igantibe®</i>	200 МЕ/мл / <i>200 IU/mL</i>	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>
Российская Федерация / <i>Russian Federation</i>		
Антигеп® <i>Antihep®</i>	100 МЕ/доза / <i>100 IU/dose</i>	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>
Антигеп-Нео® Иммуноглобулин человека против гепатита В хроматографически очищенный <i>Antihep-Neo®, human hepatitis B immunoglobulin, purified by chromatography</i>	50 МЕ/мл / <i>50 IU/mL</i>	Раствор для инфузий <i>Solution for infusion</i>

Продолжение таблицы 1
 Table 1 (continued)

Торговое наименование препаратов <i>Trade name</i>	Специфическая активность (содержание анти-HBsAg, МЕ/мл) <i>Potency (anti-HBsAg content, IU/mL)</i>	Лекарственная форма <i>Dosage form</i>
Великобритания / <i>Great Britain</i>		
Иммуногам <i>ImmunoGam®</i>	>312 МЕ/мл / >312 IU/mL	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>
Гаммаглоб Антигепатитис ВР <i>Gammaglob Antihepatitis BP®</i>	>312 МЕ/мл / >312 IU/mL	Раствор для внутривенного введения <i>Solution for intravenous administration</i>
Австрия / <i>Austria</i>		
Аунатив <i>Aunativ®</i>	200 МЕ/мл / 200 IU/mL	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>
Индия / <i>India</i>		
Эль-геп <i>El-Hep®</i>	100 МЕ/мл / 100 IU/mL	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>
ЮАР / <i>South Africa</i>		
ГебаГам ИМ <i>HebaGam IM®</i>	100 МЕ/мл / 100 IU/mL	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>
Япония / <i>Japan</i>		
Гебсбулин-ИГ <i>Hebsbulin-IG®</i>	200 МЕ/мл / 200 IU/mL	Раствор для внутривенного введения <i>Solution for intravenous administration</i>
Малайзия / <i>Malaysia</i>		
Гепабиг <i>Hepabig®</i>	200 МЕ/мл / 200 IU/mL	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>
Швейцария / <i>Switzerland</i>		
Гепуман Берна <i>Hepuman Berna®</i>	200 МЕ/мл / 200 IU/mL	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>
Франция / <i>France</i>		
Гамма Глоб Антигепа В <i>Gamma Glob Antihepa B®</i>	>312 МЕ/мл / >312 IU/mL	Раствор для внутривенного введения <i>Solution for intravenous administration</i>
Украина / <i>Ukraine</i>		
Гепатоиммун® <i>Hepatoimmun</i>	50 МЕ/мл / 50 IU/mL	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. МЕ — международная единица.
 Note. IU, international unit.

(по данным метода ИФА). При совместной работе ФГУП «Пермский НПО «Биомед», Пермской государственной медицинской академии им. академика Е.А. Вагнера, ЗАО НПК «Комбиотех» и ряда лечебно-профилактических учреждений Перми проведены клинические исследования безопасности и иммунологической эффективности активно-пассивной иммунопрофилактики новорожденных от HBsAg-позитивных матерей при использовании комбинации данного препарата и вакцины против гепатита В [36–39]. Показано отсутствие различий частоты появления и характера нежелательных явлений у пациентов, получавших препарат и вакцину,

и пациентов из группы сравнения (получали только вакцину) по схеме 0–1–2 мес. Вводимые с ИГЧГВ антитела не только не снижали иммунологическую эффективность вакцины, но и создавали защиту в течение периода времени, необходимого для выработки собственных антител.

В 2003 г. был запатентован способ лечения острого вирусного гепатита В, заключающийся во введении разовой дозы препарата Антигеп® в объеме 0,1 мл/кг массы тела один раз в день в течение трех дней [40]. В 2023 г. АО «НПО «Микроген» получило регистрационное удостоверение на первый отечественный ИГЧГВ для внутривенного введения —

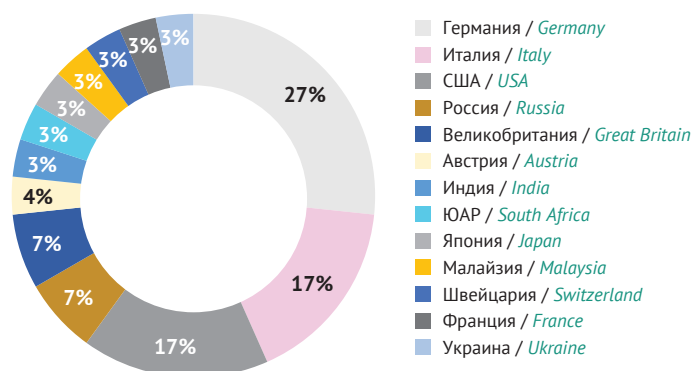


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Доля препаратов иммуноглобулина человека против гепатита В, разработанных в разных странах мира.

Fig. 1. Percentage of human hepatitis B immunoglobulins developed in different countries of the world.

Антиген-Нео®, изготавливаемый на основе вирусинактивации и хроматографической очистки с концентрацией специфических антител 50 МЕ/мл¹⁸. В настоящее время препарат зарегистрирован по процедуре Евразийского экономического союза.

В Российской Федерации зарегистрировано три препарата ИГЧГВ: Антиген® (рег. № Р N000073/01 от 25.01.2012) и Антиген-Нео® (рег. № ЛП-№ (005326)–(РГ–RU) от 26.04.2024) отечественного производства, а также Неогепатект (рег. № Р N015018/01 от 25.11.2008), выпускаемый в Германии¹⁹. Препараты представляют собой иммуноглобулины класса G, выделенные из плазмы крови доноров, вакцинированных против ВГВ. Препараты выпускают в форме растворов для внутримышечного (Антиген®) и внутривенного введения (Антиген-Нео®, Неогепатект)²⁰. За последние 5 лет в Россию ввезено 15 партий зарубежного препарата, однако это количество полностью не покрывает потребности лечебно-профилактических учреждений²¹. Препаратов Антиген® и Антиген-Нео® в настоящее время нет в гражданском обороте²². Развитие отечественной фарминдустрии лекарственных препаратов ИГЧГВ будет в значительной степени способствовать импортозамещению в области производства лекарственных средств для иммунопрофилактики ВГВ и повышению уровня защиты

населения Российской Федерации от инфицирования вирусом гепатита В.

Стандартизация лекарственных препаратов на основе иммуноглобулинов человека против гепатита В

Стандартизация лекарственных препаратов заключается в проведении контроля качества, обеспечении точности и метрологической прослеживаемости результатов тестирования. В Государственной фармакопее Российской Федерации есть рекомендации использовать аттестованные СО в целях стандартизации. К ним относят вещества, посредством сравнения с которыми осуществляют оценку показателей качества лекарственных средств с помощью физико-химических и биологических методов для подтверждения соответствия требованиям нормативной документации²³. Применение СО обеспечивает унификацию и точность результатов тестирования, а следовательно, приемлемо низкий риск некорректного заключения о качестве готовой продукции [41]. Стандартизация служит неотъемлемой частью метрологического обеспечения аналитических методик в фармацевтическом производстве и дает возможность оценивать правильность и стабильность работы тест-систем и лабораторного оборудования [42–44].

Эффективность иммунопрофилактики зависит от дозы препарата, которую рассчитывают исходя

¹⁸ Инструкция к препарату «Антиген-Нео® Иммуноглобулин человека против гепатита В хроматографически очищенный».

¹⁹ <https://grls.minzdrav.gov.ru/>

²⁰ ФС.3.3.2.00012.18 Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутримышечного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.; 2018.

ФС.3.3.2.00011.18 Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.; 2018.

²¹ <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/turnover>

²² Там же.

²³ Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Technical report series № 932. WHO expert committee on biological standardization. WHO; 2006.

ОФС.1.1.0007 Стандартные образцы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1; 2024.

из его специфической активности. Эта характеристика — основной показатель качества ИГЧГВ, которую оценивают по содержанию действующего вещества (анти-НВsAg). Показатель определяют методом ИФА при чувствительности разрешенных к применению в Российской Федерации тест-систем не ниже 10 МЕ/л²⁴. Фармакологическое действие ИГЧГВ связано с высокой специфической активностью, которая в десятки тысяч раз превышает защитный уровень поствакцинальных антител. Согласно Государственной фармакопее Российской Федерации этот показатель должен быть не менее 100 и 50 МЕ/мл для препаратов, выпускаемых в форме растворов для внутримышечного и внутривенного введения соответственно. Требования к специфической активности импортных препаратов основаны на нормативных документах выпускающих стран.

При проведении тестирования используют СО, аттестованный в международных единицах²⁵. В 2007 г. ВОЗ утвердила второй международный СО, который произведен в США из готовой серии препарата ИГЧГВ с концентрацией белка 50 г/л и до настоящего времени реализуется Национальным институтом биологических стандартов и контроля (NIBSC, Великобритания). Идентификационный номер продукта 07/164. СО представляет собой лиофилизат иммуноглобулина с содержанием анти-НВsAg 100 МЕ/ампула. Специалисты из 22 независимых лабораторий в 12 странах участвовали в работах по его аттестации. Специфическую активность определяли хемилюминесцентным, радиоиммунным и иммуноферментным методами с использованием 19 различных методик анализа [45]²⁶.

Российские фармпроизводители зачастую не имеют возможности приобретения международного СО из-за логистических затруднений. Кроме того, в соответствии с требованиями отечественной нормативной документации в сфере разработки СО необходимо

определять статистическую неопределенность аттестованного значения, а данный показатель для международного СО не оценивается [46]. В Российской Федерации на фармацевтическом рынке был представлен отраслевой стандартный образец ОСО-42-2815488, аттестованный по содержанию анти-НВsAg, который производили в Государственном научно-исследовательском институте стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича. В настоящее время его выпуск прекращен.

В Кировском научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови ведутся исследования по разработке национального (фармакопейного) СО для определения специфической активности иммуноспецифической плазмы и получаемых из нее препаратов ИГЧГВ. Формируется донорский резерв для заготовки иммуноспецифической плазмы, получены кандидаты в СО в форме лиофилизата и проводятся испытания их стабильности [47–49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании систематизированы данные о механизме действия и технологии получения препаратов ИГЧГВ, клинической эффективности и показаниях к применению. Охарактеризована номенклатура лекарственных средств, выпускаемых как в Российской Федерации, так и за рубежом. Изложены подходы к стандартизации ИГЧГВ. Представлены сведения о существующих СО для оценки специфической активности препаратов.

Анализ литературы указал на значимость ИГЧГВ в иммунопрофилактике гепатита В и необходимость создания национального (фармакопейного) СО для оценки его специфической активности. Это будет способствовать стандартизации и повышению качества выпускаемых лекарственных средств и более эффективной профилактике вирусного гепатита В.

Литература/References

1. Озеретковский НА, Шалунова НВ, Петручук ЕМ, Индикова ИН. Вакцинопрофилактика гепатита В. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015;14(2):87–95. Ozeretkovsky NA, Shalunova NV, Petruchuk EM, Indikova IN. Vaccinal prevention of hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015;14(2):87–95 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-2-87-95>
 2. Wei KP, Zhu FC, Liu JX, Yan L, Lu Y, Zhai XJ, et al. The efficacy of two different dosages of hepatitis B immunoglobulin combined with hepatitis B vaccine in preventing
- ²⁴ ФС.3.3.2.00012.18 Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутримышечного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.; 2018.
ФС.3.3.2.00011.18 Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.; 2018.
- ²⁵ Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Technical report series № 932. WHO expert committee on biological standardization. WHO; 2006.
- ²⁶ Second International Standard for anti-hepatitis B surface antigen (anti-HBs) immunoglobulin, human NIBSC code: 07/164 Instruction for use. WHO; 2008.

- mother-to-child transmission of hepatitis B virus: A prospective cohort study. *Vaccine*. 2018;36(2):256–63. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.037>
3. Zhou M, Li L, Han L, Sun F, Yi N. Breast-feeding is not a risk factor of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Int J Gen Med*. 2021;14:1819–27. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S289804>
 4. Рулева АА, Харит СМ. Вакцинация детей, рожденных раньше срока. *Журнал инфектологии*. 2023;15(4):25–34. Ruleva AA, Kharit SM. Vaccination of premature newborns. *Journal Infectology*. 2023;15(4):25–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-25-34>
 5. Шабунин АВ, Сметанина СВ, Дроздов ПА. Результаты применения мультидисциплинарного подхода в лечении больных циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(22):20–24. Shabunin AV, Smetanina SV, Drozdov PA. Results of using a multidisciplinary approach in the treatment of patients with liver cirrhosis as a result of chronic viral hepatitis. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(22):20–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-22-20-24>
 6. Zuckerman JN. Review: Hepatitis B immune globulin for prevention of hepatitis B infection. *J Med Virol*. 2007;79(7):919–21. <https://doi.org/10.1002/jmv.20816>
 7. Franco E, Bagnato B, Marino MG, Meleleo C, Serino L, Zaratti L. Hepatitis B: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol*. 2012;4(3):74–80. <https://doi.org/10.4254/wjh.v4.i3.74>
 8. Moradi A, Zhand S, Ghaemi A, Javid N, Tabarraei A. Mutations in the S gene region of hepatitis B virus genotype D in Golestan Province–Iran. *Virus Genes*. 2012;44(3):382–7. <https://doi.org/10.1007/s11262-012-0715-z>
 9. Gao Y, Zhang TY, Yuan Q, Xia NS. Antibody-mediated immunotherapy against chronic hepatitis B virus infection. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(8):1768–73. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1319021>
 10. Schilling R, Ijaz S, Davidoff M, Lee JY, Locarnini S, Williams R, Naoumov NV. Endocytosis of hepatitis B immune globulin into hepatocytes inhibits the secretion of hepatitis B virus surface antigen and virions. *J Virol*. 2003;77(16):8882–92. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.16.8882-8892.2003>
 11. Das S, Ramakrishnan K, Behera SK. Hepatitis B vaccine and immunoglobulin: Key concepts. *Clin Transl Hepatol*. 2019;7(2):165–71. <https://doi.org/10.14218/CTH.2018.00037>
 12. World Health Organisation. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017 – Recommendations. *Vaccine*. 2019;37(2):223–5. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.046>
 13. Akarsu M, Onem S, Turan I, Adali G, Akdogan M, Akyildiz M, et al. Recommendations for hepatitis B immunoglobulin and antiviral prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Turk J Gastroenterol*. 2021;32(9):712–9. <https://doi.org/10.5152/tjg.2021.21608>
 14. Lee WC, Chou HS, Wu TH, Cheng CH, Lee CF, Wang YC, et al. Low-dose anti-hepatitis B immunoglobulin regimen as prophylaxis for hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(6):e13190. <https://doi.org/10.1111/tid.13190>
 15. Капительный ВА, Рейштан ДЮ, Беришвили МВ, Жолобова МН. Гепатиты В и С при беременности. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2021;8(3):121–31. Kapitlny VA, Reyshtat DY, Berishvili MV, Zholobova MN. Hepatitis B and C during pregnancy. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2021;8(3):121–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-3-121-131>
 16. Habib S, Shaikh OS. Hepatitis B immune globulin. *Drugs Today (Barc)*. 2007;43(6):379–94. <https://doi.org/10.1358/dot.2007.43.6.1050792>
 17. Петров ВФ, Николаева АМ, Казьянин АВ, Пархоменко ТГ, Борисова ВН, Мельникова ВА, Буданов МВ. Противовирусный препарат и способ получения иммуноглобулина для профилактики и лечения вирусных заболеваний. Патент Российской Федерации № 2144379; 2000. Petrov VF, Nikolaeva AM, Kaz'janin AV, Parkhomenko TG, Borisova VN, Mel'nikov VA, Budanov MV. Antiviral preparation and method of preparing immunoglobulin for prophylaxis and treatment of patient with viral diseases. Patent of the Russian Federation No. 2144379; 2000 (In Russ.). EDN: PYWECE
 18. Кудашева ЭЮ, Борисевич ИВ, Бондарев ВП, Миронов АН. Технологические аспекты обеспечения вирусной безопасности препаратов иммуноглобулинов человека. *Медицинская иммунология*. 2015;17:270–1. Kudasheva EYu, Borisevich IV, Bondarev VP, Mironov AN. Technological aspects of ensuring viral safety of human immunoglobulin preparations. *Medical Immunology*. 2015;17:270–1 (In Russ.). EDN: UQDDVY
 19. Furuta RA, Yasui T, Minamitani T, Akiba H, Toyoda C, Tobita R, et al. Development of a recombinant hepatitis B immunoglobulin derived from B cells collected from healthy individuals administered with hepatitis B virus vaccines: A feasibility study. *Transfusion*. 2023;63(6):1204–14. <https://doi.org/10.1111/trf.17382>
 20. Krüger M. European hepatitis B immunoglobulin trials: Prevention of recurrent hepatitis B after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2000;14(2):14–9. PMID: 10965959
 21. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: A concise review. *Hepatology*. 2000;32(6):1189–95. <https://doi.org/10.1053/jhep.2000.19789>
 22. Yan ML, Yan LN, Li B, Zeng Y, Wen TF, Wang WT, et al. Intramuscular hepatitis B immune globulin combined with lamivudine in prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006;5(3):360–3. PMID: 16911931
 23. Angus PW, Patterson SJ. Liver transplantation for hepatitis B: What is the best hepatitis B immune globulin/antiviral regimen? *Liver Transpl*. 2008;14(2):S15–22. <https://doi.org/10.1002/lt.21614>
 24. Filippini F, Franchello A, Carrai P, Romagnoli R, De Simone P, Woodward MK, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of intramuscular hepatitis B immune globulin, Igantibe, for the prophylaxis of viral B hepatitis after liver transplantation. *Dig Liver Dis*. 2010;42(7):509–14. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.09.005>
 25. Selcuk H, Karakayali H, Haberal M. Liver transplant and chronic hepatitis B virus infection. *Exp Clin Transplant*. 2011;9(2):94–7. PMID: 21453226
 26. De Simone P, Romagnoli R, Tandoi F, Carrai P, Ercolani G, Peri E, et al. Early introduction of subcutaneous hepatitis B immunoglobulin following liver transplantation for hepatitis B virus infection: A prospective, multicenter study. *Transplantation*. 2016;100(7):1507–12. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001171>
 27. Park JS, Gayam V, Pan CQ. Review article: Preventing hepatitis B graft infection in hepatitis B patients after liver transplantation: immunoglobulin vs anti-virals. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(6):944–54. <https://doi.org/10.1111/apt.15999>
 28. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part I: Immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-16):1–31. PMID: 16371945
 29. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part II: Immunization of

- adults. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-16):1–33. PMID: [17159833](#)
30. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, Nelson NP. Prevention of hepatitis B Virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 2018;67(1):1–31. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6701a1>
31. Garofoli GK. Updated vaccination and screening recommendations for hepatitis B: Implications for pharmacists. *J Am Pharm Assoc*. 2024;64(5):102150. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2024.102150>
32. Veronese P, Dodi I, Esposito S, Indolfi G. Prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2021;27(26):4182–93. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i26.4182>
33. Wang H, Fang JW, Gu ZW, Song DJ, Chen Y, Chen GD, et al. Application of hepatitis B immunoglobulin in prevention of mother-to-child transmission of chronic hepatitis B in HBsAg- and HBeAg-positive mother. *J Obstet Gynaecol*. 2022;42(5): 877–82. <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1946495>
34. Zubkova I, Zhao Y, Cui Q, Kachko A, Gimie Y, Chabot S, et al. Assessing the impact of hepatitis B immune globulin (HBIG) on responses to hepatitis B vaccine during co-administration. *Vaccine*. 2023;41(4):955–64. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.12.055>
35. You H, Wang F, Li T, Xu X, Sun Y, Nan Y, et al. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022). *J Clin Transl Hepatol*. 2023;11(6):1425–42. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2023.00320>
36. Казьянин АВ, Ведерникова НВ, Вязникова ТВ, Пленкина СВ. Изучение фармакодинамики анти-НВс при разных схемах введения препарата АНТИГЕП и вакцины против гепатита В в эксперименте. В кн.: *Материалы Всероссийской научной конференции «Актуальные вопросы вакцино-сывороточного дела в XXI веке»*. Пермь; 2003. С. 86–9. Kazyanin AV, Vedernikova NV, Vyaznikova TV, Plenkina SV. Studying the pharmacodynamics of anti-HBs in different regimens of administration of the drug ANTIHEP and hepatitis B vaccine in an experiment. In: *Materials of the All-Russian Scientific Conference “Topical issues of vaccine and serum work in the XXI century”*. Perm; 2003. P. 86–9 (In Russ.).
37. Казьянин АВ, Пленкина СВ, Николаева АМ, Борисова ВН, Ведерникова НВ, Вашин АЛ. Оценка реактогенности отечественного специфического иммуноглобулина человека против гепатита В АНТИГЕП и комбинированной вакцины БУБО-М при иммунизации контактных лиц в очагах. В кн.: *Материалы Всероссийской научной конференции «Актуальные вопросы вакцино-сывороточного дела в XXI веке»*. Пермь; 2003. С. 122–5. Kazyanin AV, Plenkina SV, Nikolaeva AM, Borisova VN, Vedernikova NV, Vashin AL. Evaluation of the reactogenicity of the domestic specific human immunoglobulin against hepatitis B ANTI-GEP and the combined BUBO-M vaccine during immunization of contact persons in foci. In: *Materials of the All-Russian Scientific Conference “Topical issues of vaccine and serum work in the XXI century”*. Perm; 2003. P. 122–5 (In Russ.).
38. Казьянин АВ, Пленкина СВ, Фельдблюм ИВ, Борисова ВН. Сравнительная оценка различных схем иммунизации против гепатита В детей в закрытых организованных коллективах. *Пермский медицинский журнал*. 2004;(2):103–7. Kazyanin AV, Plenkina SV, Feldblum IV, Borisova VN. Comparative assessment of various immunization schemes against hepatitis B in children in closed organized groups. *Perm Medical Journal*. 2004;(2):103–7 (In Russ.).
39. Воробьева НН, Казьянин АВ, Борисова ВН, Мышкина ОК, Рысинская ТК, Николаева АМ, Дедова ОВ. Эффективность специфического иммуноглобулина (Антигеп) при остром вирусном гепатите В. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2004;(2):13–6. Vorobyova NN, Kazyanin AV, Borisova VN, Myshkina OK, Rysinskaya TK, Nikolaeva AM, Dedova OV. The effectiveness of specific immunoglobulin (Antihep) in acute viral hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2004;2(15):13–16 (In Russ.).
40. Борисова ГН, Николаева АМ, Воробьева НН, Казьянин АВ, Рысинская ТН, Мышкина ОК, Дедова ОВ. Способ лечения острого вирусного гепатита В. Патент Российской Федерации № 2240824; 2003. Borisova GN, Nikolaeva AM, Vorobyova NN, Kazyanin AV, Rysinskaya TN, Myshkina OK, Dedova OV. Method for the treatment of acute viral hepatitis B. Patent of the Russian Federation No. 2240824; 2003 (In Russ.). EDN: [BQDTLP](#)
41. Леонтьев ДА. Система вторичных стандартных образцов в лабораториях контроля качества лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016;(1):50–5. Leontiev DA. The system of secondary reference standards in drug quality control laboratories. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2016;(1):50–5 (In Russ.). EDN: [VSBNDX](#)
42. Меркулов ВА, Саканян ЕИ, Волкова РА, Климов ВИ, Шемерякина ТБ, Яшкир ВА. Фармакопейные стандартные образцы и практика их применения в отечественной системе стандартизации лекарственных средств. *Химико-фармацевтический журнал*. 2016;50(4):40–3. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2016-50-4-40-43>
43. Merkulov VA, Sakanyan EI, Volkova RA, Klimov VI, Shemeryankina TB, Yashkir VA. Pharmacopeia standard samples and their practical application in the national drug standardization system. *Pharm Chem J*. 2016;50(4):258–61. <https://doi.org/10.1007/s11094-016-1433-y>
44. Борисевич ИВ, Кудашева ЭЮ, Перельгина ОВ, Миронов АН, Меркулов ВА, Бондарев ВП и др. Состояние проблемы стандартизации специфических иммуноглобулинов и антитоксических сывороток. *Медицинская иммунология*. 2015;17(5):379. Borisevich IV, Kudasheva EYu, Perelygina OV, Mironov AN, Merkulov VA, Bondarev VP, et al. The state of the problem of standardization of specific immunoglobulins and antitoxic serums. *Medical Immunology*. 2015;17(5):379 (In Russ.). EDN: [UQDDME](#)
45. Волкова РА, Фадейкина ОВ, Устинникова ОБ, Саркисян КА, Мовсесянц АА, Меркулов ВА, Косенко ВВ. Требования к материалам раздела по стандартным образцам, представляемым в досье на биологические лекарственные средства. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2024;24(1):7–20. Volkova RA, Fadeikina OV, Ustinnikova OB, Sarkisyan KA, Movsesyants AA, Merkulov VA, Kosenko VV. Requirements for the information on reference standards submitted in the dossier for biologicals. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2024;24(1):7–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-1-7-20>
46. Ferguson M, Yu MW, Heath A. Calibration of the second International Standard for hepatitis B immunoglobulin in an international collaborative study. *Vox Sang*. 2010;99(1):77–84. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2010.01314.x>
47. Волкова РА, Фадейкина ОВ, Климов ВИ, Саканян ЕИ, Олефир ЮВ, Меркулов ВА и др. Актуальные вопросы стандартных образцов в сфере обращения биологических лекарственных средств. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2016;16(4):229–36. Volkova RA, Fadeikina OV, Klimov VI, Sakanyan EI, Olefir YuV, Merkulov VA, et al. Topical issues related to reference standards in the sphere of circulation of biological products. *Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2016;16(4):229–36 (In Russ.). EDN: [XEHMCB](#)
48. Коновалова ЕА, Кормщикова ЕС. Стандартизация лекарственных препаратов иммуноглобулина человека против гепатита В по показателю качества «Специфи-

- ческая активность» (обзор литературы). В кн.: *Материалы XIV Всероссийской научной конференции «Молодая фармация — потенциал будущего»*. СПб.: СПХФУ; 2024. С. 624–7. Konovalova EA, Kormshchikova ES. Standardization of human immunoglobulin drugs against hepatitis B according to the quality indicator “Specific activity” (literature review). In: *Materials of the XIV All-Russian Scientific Conference “Young pharmacy — potential of the future”*. St. Petersburg: SPHFU; 2024. P. 624–7 (In Russ.).
48. Коновалова ЕА, Калинина ЕН, Росина ЕВ, Зиганшина СЕ, Кормщикова ЕС. Поиск потенциальных доноров иммуноспецифической плазмы, содержащей антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В. В кн.: *Материалы XIV Всероссийской научной конференции «Молодая фармация — потенциал будущего»*. СПб.: СПХФУ; 2024. С. 47–8. Konovalova EA, Kalinina EN, Rosina EV, Ziganshina SE, Kormshchikova ES. Search for potential donors of immunospecific plasma containing antibodies to the surface antigen of the hepatitis B virus. In: *Materials of the XIV All-Russian Scientific Conference “Young pharmacy — potential of the future”*. St. Petersburg: SPHFU; 2024. P. 47–8 (In Russ.).
49. Коновалова ЕА, Росина ЕВ, Калинина ЕН, Зиганшина СЕ, Пивовенко ЯД, Кормщикова ЕС. Получение кандидатов в стандартный образец иммуноглобулина человека против гепатита В. В кн.: *Материалы научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Актуальные вопросы трансфузиологии и онкогематологии»*. Киров; 2024. С. 43–52. Konovalova EA, Rosina EV, Kalinina EN, Ziganshina SE, Pivoshenko YaD, Kormshchikova ES. Obtaining candidates reference standard of human immunoglobulin against hepatitis B. In: *Materials of the Scientific and Practical Conference of young scientists and specialists “Current issues of transfusiology and oncohematology”*. Kirov; 2024. P. 43–52 (In Russ.). EDN: [LNORWG](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **Е.А. Коновалова** — анализ источников литературы, написание и оформление текста рукописи, формулировка выводов; **Е.Н. Калинина, Е.С. Кормщикова** — концепция работы, формулировка выводов, редактирование текста рукописи; **Е.В. Росина, С.Е. Зиганшина** — редактирование текста рукописи; **К.А. Воробьев, И.В. Парамонов** — участие в формулировке выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации. **Благодарности.** Коллектив авторов благодарит Н.М. Поздеева, Н.А. Зорину, С.В. Самарину, М.А. Логинову и Д.А. Дьяконова за ценные консультации при подготовке рукописи статьи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **E.A. Konovalova** analysed the literature, drafted and designed the manuscript, and formulated the conclusions. **E.N. Kalinina** and **E.S. Kormshchikova** conceptualised the study, formulated the conclusions, and edited the manuscript. **E.V. Rosina** and **S.E. Ziganshina** edited the manuscript. **K.A. Vorobiev** and **I.V. Paramonov** participated in the formulation of the conclusions and approved the final version of the manuscript for publication.

Acknowledgements. The author team thanks N.M. Pozdeev, N.A. Zorina, S.V. Samarina, M.A. Loginova, and D.A. Dyakonov for valuable advice in preparing the manuscript.

Об авторах / Authors

Коновалова Екатерина Анатольевна / Ekaterina A. Konovalova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8508-6365>

Калинина Елена Николаевна / Elena N. Kalinina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9754-5522>

Кормщикова Елена Сергеевна, канд. биол. наук / Elena S. Kormshchikova, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8158-8445>

Росина Елена Владимировна / Elena V. Rosina

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0228-5115>

Зиганшина Светлана Евгеньевна / Svetlana E. Ziganshina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0949-3783>

Воробьев Константин Анатольевич, д-р биол. наук / Konstantin A. Vorobiev, Dr. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4386-5835>

Парамонов Игорь Владимирович, д-р мед. наук / Igor V. Paramonov, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7205-912X>

Поступила 10.09.2024

После доработки 14.11.2024

Принята к публикации 06.12.2024

Online first 28.04.2025

Received 10 September 2024

Revised 14 November 2024

Accepted 6 December 2024

Online first 28 April 2025