

УДК 616.36-002.16:615.373:615.385.3

**ПЕРШИЙ ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ВНУТРІШНЬОШКІРНОЇ
ІМУНІЗАЦІЇ НЕІНАКТИВОВАНИМИ АВТОЛЕЙКОЦИТАМИ
ЯК ЛІКУВАЛЬНОЇ ВАКЦИНИ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В**

О.Б. Герасун

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Львів, Україна

Досвід останніх десятиріч довів недостатню ефективність протівірусної терапії ХГВ. Це, у свою чергу, примусило науковців шукати інші підходи до терапії. Беручи до увагу імуноопосередкований механізм персистенції вірусу, протягом тривалого часу проводяться численні спроби використання різних лікувальних вакцин. Проте такі особливості репродукції вірусу, як негативний вплив вірусу на імунні клітини, надмірна концентрація HBsAg та різноманітні мутації HBV, значно послаблюють їх дію. У нашому дослідженні було випробувано новий метод імунізації, при якому в якості лікувальної вакцини використовувались неінактивовані автолімфоцити, а шлях їх введення – внутрішньошкірний.

Дослідження проведено на 17 хворих на ХГВ з різним вірусним навантаженням. За цим критерієм хворих було поділено на три групи: 7 хворих з вмістом DNA HBV ≥ 4000 МО/мл, 6 пацієнтів з вірусним навантаженням менше 2000 МО/мл, та 4 особи, в яких DNA HBV вдалося виявити лише ультраточувливим методом ПЛР (чутливість 5 МО/мл). Найкращого результату вдалося досягнути у групах хворих з високим та помірним вірусним навантаженням: в 1-ій групі у 42,86% (3) хворих рівень реплікації вірусу впав до наднизького (5 МО/мл), у решти хворих (57,14%; 4 з 7) вміст DNA HBV став менше 1000 МО/мл, причому у 3-х він протягом наступного року не перевищував 300 МО/мл; у 2-й групі за попередніми даними 5 з 6 хворих звільнились від DNA HBV. Отже, можна стверджувати, що майже в усіх пацієнтів, в яких вдалося виявити DNA HBV, вірусне навантаження внаслідок імунізації зменшується, хоча ступінь реагування носить індивідуальний характер.

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що метод лікування шляхом внутрішньошкірного введення неінактивованих автолімфоцитів є доволі перспективним і заслугове на подальше дослідження.

Ключові слова: хронічний гепатит В, імунізація автолейкоцитами, лікувальна вакцина.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВНУТРИКОЖНОЙ ИММУНИЗАЦИИ НЕИНАКТИВИРОВАННЫМИ АУТОЛЕЙКОЦИТАМИ В КАЧЕСТВЕ ЛЕЧЕБНОЙ ВАКЦИНЫ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В.

А. Б. Герасун

Львовский национальный медицинский университет им. Даниила Галицкого, Львов, Украина.

Опыт последних десятилетий продемонстрировал недостаточную эффективность противовирусной терапии ХГВ. Это, в свою очередь, дало основания ученым для поиска других подходов к терапии заболевания. Принимая во внимание иммуноопосредованный механизм персистенции вируса, в течение длительного времени проводятся многочисленные попытки использования разнообразных лечебных вакцин. Тем не менее, особенности репродукции вируса, такие как негативное влияние на иммунные клетки, чрезмерная концентрация в крови HBsAg и разнообразные мутации HBV, значительно ослабляют действие этих вакцин. В нашем исследовании испытывался новый метод иммунизации, в котором в качестве лечебной вакцины использовались неинактивированные аутолимфоциты, причем вводились они внутривожно.

Исследование проведено на 17 больных ХГВ с разной вирусной нагрузкой. По этому критерию больных разделили на 3 группы: 7 больных с содержанием DNA HBV ≥ 4000 МЕ/мл, 6 пациентов с вирусной нагрузкой меньше 2000 МЕ/мл, и 4 больных, у которых DNA HBV определялось только ультрачувствительным методом ПЦР (чувствительность 5 МЕ/мл). Наилучший результат был получен в группах больных с высоким и умеренным уровнем вирусной нагрузки: в 1-ой группе у 42,86% (3) больных репликация вируса снизилась до определяемого минимума (5 МЕ/мл), у остальных больных (57,14%; 4 из 7) концентрация DNA HBV стала ниже 1000 МЕ/мл, причем у 3 из них в течение следующего года она не превышала 300 МЕ/мл; во 2-й группе по предварительным данным 5 из 6 больных освободились от DNA HBV. Следовательно, можно утверждать, что практически у всех пациентов, у которых наличествовала репликация DNA HBV, вирусная нагрузка вследствие иммунизации уменьшилась, хотя степень реагирования носит индивидуальный характер.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что методика лечения путем внутривожного введения неинактивированных аутолимфоцитов достаточно перспективная и заслуживает дальнейшего исследования.

Ключевые слова: хронический гепатит В, иммунизация аутолейкоцитами, лечебная вакцина.

THE FIRST EXPERIENCE OF APPLICATION OF INTRADERMAL IMMUNIZATION WITH NONINACTIVATED AUTOLEUKOCYTES AS A CURATIVE VACCINE IN CHRONIC HEPATITIS B

O.B. Herasun

Danylo Halytsky Lviv national medical university, Lviv, Ukraine

Experience of the recent decades proved insufficient efficacy of antiviral therapy of chronic hepatitis B. This, in its turn, made scientists search other approaches to therapy. Taken into consideration immune-mediated mechanism of virus persistency, for a long time multiple attempts of using various curative vaccines are made. However, such peculiarities of virus reproduction, as a negative influence of a virus on immune cells, excessive concentration of HBsAg and various HBV mutations, significantly weaken their activity. A new method of immunization was tested in our research: noninactivated autolymphocytes were used intradermally as a curative vaccine.

The research was conducted on 17 patients with chronic hepatitis B with various viral loads. According to this criterion patients were divided into 3 groups: 7 patients with DNA HBV ≥ 4000 IU/ml, 6 patients with viral load less 2000 IU/ml, and 4 patients, in whom DNA HBV could be detected only by ultrasensitive PCR method (sensitivity 5 IU/ml). The best result was achieved in groups of patients with high and moderate viral load: in the first group level of virus replication dropped to very low level (5 IU/ml) in 42.86% (3) of patients, in the rest patients 57.14% (4 from 7) DNA HBV content became less than 1000 IU/ml: in 3 of them it did not exceed 300 IU/ml during the following year; according to previous data, 5 from 6 patients in the 2nd group DNA HBV completely disappeared. Thus, it can be stated, that almost in all patients, in whom DNA HBV was detected, viral load decreased as a result of immunization, though degree of response had individual character.

The obtained results enable to conclude that the treatment by intradermal administration of noninactivated autolymphocytes is a rather perspective method and is worth further research.

Key words: chronic hepatitis B, autoleukocyte immunization, curative vaccine

Вступ. Патогенез гепатиту В (ГВ) є надзвичайно складним різноскерованим процесом, що зумовлено особливостями вірусу гепатиту В (HBV), зокрема, його здатністю до одночасної реплікації у гепатоцитах і до запечінкового гістогенезу; особливе

патогенетичне значення має лімфотропність вірусу. Як відомо, важливу роль у патогенезі ВГ (особливо хронічного) відіграють вірусіндуковані автоімунні процеси.

У більшості наукових досліджень з патогенезу гепатиту В підкреслю-

ється, що HBV позбавлений цитопатогенної активності, патологічні зміни гепатоцитів реалізуються через імунну систему. Експресія антигенів HBV на поверхневих мембранах гепатоцитів, створюючи їх чужерідність, сприяє підвищенню чутливості імунної системи до компонентів власних клітин хазяїна і викликає своєрідну інфекційну автоалергічну реакцію. Тобто цей процес можна розглядати як комплексний: імунні реакції одночасно скеровані на антигени збудника та на гепатоцити. Саме інтенсивність автоімунного ураження гепатоцитів і визначає важкість перебігу гепатиту.

Позапечінкова реплікація HBV, особливо та, що відбувається у лімфоцитах, хоча є меншою за своєю інтенсивністю, може призводити до автоімунних процесів, зумовлених їх надмірним подразненням [1-3]. Отже, лікувальні підходи, скеровані на стимуляцію імунної відповіді, можуть бути небезпечними через загрозу тяжкого ураження печінки, аж до розвитку фульмінантного гепатиту, та посилення позапечінкових автоімунних процесів. У той же час пригнічення автоімунного процесу може значно збільшити репродукцію вірусу.

Через негативний вплив вірусу на лейкоцити послаблюються реакції гуморального та клітинного імунітету, може навіть порушуватись імунноклітинна кооперація. Доказом цього ми вважаємо власні дослідження у культурі лейкоцитів периферійної крові, в яких зокрема було встановлено, що серед хворих на ХГВ, в яких відсутня (або незначно виражена) гіперчутли-

вість сповільненого типу (ГЧСТ) до HBsAg, є пацієнти, лейкоцити яких не реагують на трансфер фактор, хоча самі здатні передавати сенсibilізацію до HBsAg інтактним клітинам. Відсутність реагування на антиген, при наявності здатності переносити до інтактних клітин феномен ГЧСТ, ми можемо пояснити лише порушенням функціонування імунноклітинної кооперації [4].

Описане явище можна віднести до численних здатностей вірусу ухилятися від імунної відповіді. Ще одним шляхом уникнення імунної відповіді є здатність HBV до надмірного синтезу субвірусних частинок, які експресуються на поверхні HBsAg [2,3]. Останній завдяки своїй стійкості накопичується в крові у величезних концентраціях [5]. Основною консервативною антигенною детермінантою на поверхні віріону вважається а-детермінанта HBsAg. Циркулюючий в крові хворого у великій кількості HBsAg є легко доступним для антитіл, нейтралізуючих а-детермінанту, і може відволікати на себе значну частину гуморальної, і ймовірно, клітинної імунної відповіді, суттєво послаблюючи противірусну атаку на інфіковані гепатоцити. До того ж колосальне утворення імунних комплексів призводить до недостатності комплекменту та ушкодження судин [6].

Різні варіанти імунної відповіді можуть виникати через мутації вірусу. Так, припинення синтезу HBeAg робить імунну систему толерантною до вірусу (мутації core-гена HBV), а зміни у будові HBsAg (переважно в а-детермінанті) дозволяють ухилятися від anti-HBs (му-

тації S-гена). Існують також мутації, завдяки яким у вірусу формується резистентність до противірусної терапії нуклеозидними аналогами.

Вкрай важливою особливістю вірусу є здатність до інтеграції DNA HBV у геном гепатоциту, що дозволяє вірусу зберігатися у клітинах навіть за умов противірусної терапії. Це є надзвичайно небезпечним, оскільки припускається, що саме з перебуванням ДНК вірусу у гепатоциті пов'язаний розвиток гепатоцелюлярної карциноми [2].

У зв'язку з недостатньою ефективністю противірусної терапії протягом тривалого часу проводяться численні спроби використання різних лікувальних вакцин [7]. Проте наведені вище особливості імунної відповіді (негативний вплив вірусу на імунні клітини, надмірна концентрація HBsAg та різноманітні мутації HBV) значно послаблюють їх дію. Саме тому *метою нашого дослідження* було випробування в якості лікувальної вакцини неінактивованих автолімфоцитів, введених *внутрішньошкірно*.

Відомо, що імунізація неінактивованими автолейкоцитами переважно використовується для лікування різних автоімунних процесів [8]. Зокрема розроблено методи лікування таких автоімунних станів, як кріоглобулінемія [9] та порушення толерантності до антигенів щитовидної залози [10]. До того ж автолейкоцити можна використовувати як вірусосмісний матеріал для лікування шляхом імунізації при низці вірусних інфекцій. Так, імунізація автолімфоцитами вияви-

лась ефективною лікувальною вакциною для часто рецидивуючого хронічного герпесу 1/2 типу з лабіальною та генітальною локалізацією у пацієнтів, які майже не піддавалися стандартній противірусній терапії [11]. Імунізація автолейкоцитами випробовується і для лікування ВІЛ-інфекції [12]. При цьому головною метою використання автовакцини дослідники вважають можливість поновлення імунологічної функції власних клітин, які використовуються як донорські. Встановлено, що після зустрічі таких лімфоцитів із ефекторними клітинами поновлюється імунна реакція, ступінь поновлення залежить від особливостей імунітету [13].

Встановлено, що спектр дії такої автовакцини при її внутрішньошкірному введенні є достатньо широким: імунізація позитивно впливає на автоімунні стани та посилює противірусні імунологічні процеси, може використовуватись для лікування алергічних реакцій, має регулюючий вплив на синтез прозапальних цитокінів, зокрема пригнічує надмірний синтез фактору некрозу пухлин альфа (ФНП- α) [14]. Цей широкий спектр дії автоімунізації неінактивованими автолейкоцитами обумовив випробування цього методу для лікування хворих на ХГВ, тим більше, що така персоніфікована клітинна терапія немає протипоказів [11].

Матеріали та методи дослідження. Всього проімунізовано 17 хворих на ХГВ, віком від 22 до 63 років (9 жінок та 8 чоловіків). Серед них не було пацієнтів на стадії цирозу печінки; бу-

ло виключено можливу ко-інфекцію з HDV, HCV, HIV; 8 (з 12) хворих отримували терапію аналогами нуклеозидів. У 6 пацієнтів вміст DNA HBV на час імунізації автолейкоцитами становив менше 2000 МО/мл, у 7 хворих вірусне навантаження (ВН) \geq 4000 МО/мл, у 4-х DNA HBV вдавалося виявити лише ультрочутливим методом ПЛР (чутливість 5 МО/мл). При визначенні генотипу HBV у 82,4% (14) хворих було виявлено генотип D, і лише в 17,6% (3) – генотип А.

Імунізація автолейкоцитами. Лейкоцити для вакцинації виділяли шляхом відстоювання гепаринізованої венозної крові. Для цього венозну кров в об'ємі 80-100 мл набирали у флакон з гепарином з розрахунку 50 од. гепарину на 10 мл крові і відстоювали при температурі 37°C 120-140

хвилин. Плазму крові відсмоктували та центрифугували при 450 g протягом 7 хв. Потім осад ресуспендували в 1-1,5 мл власної сироватки крові.

DNA HBV визначили кількісним або високочутливим якісним (за потреби) методом ПЛР, робили кількісне визначення HBsAg, досліджували й інші маркери інфекції; визначення активності АлАТ, рівня кріоглобулінів у сироватці крові (пацієнтам з кріоглобулінемією), імунорегуляторний індекс (співвідношення CD4/CD8); вміст цитокінів у сироватці крові: інтерлейкіну 6, гама-інтерферону, фактору некрозу пухлин альфа починали перед імузацією, потім повторювали через 10–12 днів та 30–60 днів після імунізації автолейкоцитами. Залежно від клінічних проявів хвороби та стану пацієнта робили інші лабораторні дослідження,



Рисунок 1. Введення лейкоцитів внутрішньошкірно.

показники яких до і після імунізації також співставляли. Наприклад, вплив імунізації на показники кровотворення, автоімунні процеси (вміст антинуклеарних антитіл, антитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидази) тощо. При трактуванні отриманих даних приймали до уваги генотип HBV.

ПЛР виконували у Центрі молекулярної діагностики (СМД) ЦНДІ епідеміології Роспотребнадзору (Москва, Росія). Аналітична чутливість дослідження для виявлення DNA HBV – 5 МО/мл; лінійний діапазон кількісного вимірювання – 150 – 1×10^8 МО/мл ($250-1 \times 10^8$ копії/мл).

Імуноферментний аналіз проводили з використанням тест-систем «Диагностические системы» (Нижній Новгород, Росія) – для визначення маркерів ВГ та «Вектор Бест» (Новосибірськ, Росія) – для цитокінів. Дослідження проводили відповідно до інструкцій тест-систем.

Результати та їх обговорення.

Імунізація автолейкоцитами у групі із 7 хворих на ХГВ, в яких вміст DNA HBV становив до імунізації ≥ 4000 МО/мл, призвела до значного зменшення інтенсивності реплікації DNA HBV (табл. 1).

Так, в 3-х пацієнтів після імунізації у лабораторіях України був отриманий від'ємний результат ПЛР (42,86%). Лише використання ультраточного методу ПЛР (5 МО/мл) вказувало на перехід у наднизький рівень реплікації вірусу. У всіх інших хворих (4 з 7; 57,14%) вміст DNA HBV став менше 1000 МО/мл, у 3-х з них він протягом року подальшого спостереження коливався в межах від 160 до 300 МО/мл. В однієї хворої із надзвичайно високим вмістом DNA HBV (понад 1×10^8) відбулося швидке інтенсивне зменшення вірусного навантаження до рівня менше 1000 МО/мл, проте воно виявилось нестабільним, відбувся рецидив. Повторний курс імунізації призводив до значно повільнішого зменшення реплікації DNA HBV.

Розглянемо це клінічне спостереження. Хвора Г., вперше DNA HBV виявлено у 2011 р. (у віці 20 років), гепатит HBeAg-позитивний, D генотип HBV. Вірусне навантаження становило $6,06 \times 10^5$ МО/мл. При обстеженні у хворої була встановлена помірна загальна слабкість, зниження апетиту, активність АЛАТ у 5 разів перевищувала норму, показники вмісту сечовини

Таблиця 1.

Вплив імунізації автолейкоцитами на інтенсивність реплікації HBV DNA

Вміст HBV DNA перед імунізацією (МО/мл)	Кількість хворих	Вміст після імунізації (МО/мл)			
		< 1 000	> 5	0	Відсутність ефекту
$\geq 4 000$	7	4*	3	-	-
До 2 000	6	-	-	5	1
5	4	-	4	-	4

Примітка. *В одному випадку відбувся рецидив (хв. Г., випадок описано).

та холестерину були значно зниженими, показники холестази у межах норми. Згідно з даним фібро тесту рівень фіброзу початковий, запальний процес виражений. Тривалість захворювання невідома, проте авідність anti-HBc становила 90%. Хвора від лікування відмовилась.

Повторно звернулася у жовтні 2013 року – вірусне навантаження збільшилось і становило понад $1,0 \times 10^8$ МО/мл. Призначено лікування ламівудином, яке отримувала 8 місяців. Через те, що вміст DNA HBV не знижувався, лікування змінене на віреад. Стан хворої покращився: почувала себе задовільно, показники АЛАТ нормалізувалися (рівень білірубіну крові протягом всього спостереження був у межах норми), проте через 9 місяців лікування вірусне навантаження, як і раніше, перевищувало $1,0 \times 10^8$ МО/мл.

У зв'язку з відсутністю ефекту від лікування аналогами нуклеозидів хворій призначено імунізацію автолейкоцитами. Через 30 днів після першої процедури вміст DNA HBV вперше значно зменшився, аж до $2,1 \times 10^3$ МО/мл, після повторної імунізації вже становив 936 МО/мл, а після 3-ої – 420 МО/мл, отже пригнічення реплікації вірусу відбувалося швидко і було досить інтенсивним. Імунізацію та лікування віреадом припинили, щоб прослідкувати за подальшим розвитком імунної відповіді, що зараз можна вважати помилковим рішенням. На це вказує те, що при обстеженні через чотири місяці ВН знову виявилось високим: перевищувало $1,0 \times 10^8$ МО/мл.

У зв'язку з поновленням інтенсивної репродукції вірусу повторно розпочато імунізацію на тлі лікування віреадом – концентрація вірусу знову стала зменшуватись, проте значно повільніше. Багаторазову імунізацію проводили з інтервалом в один місяць і перед кожною визначали вірусне навантаження. Перед другою воно вже становило $4,4 \times 10^7$ МО/мл, перед третьою – $9,1 \times 10^6$ (зменшення у 4,83 рази), перед четвертою – $1,8 \times 10^6$ МО/мл (зменшення у 5,06 рази); перед п'ятою – $5,3 \times 10^5$ МО/мл (лікування продовжується).

Ступінь зменшення вірусного навантаження після початку повторної імунізації визначити складно, оскільки вихідна концентрація точно невідома (перевищувала 1×10^8 МО/мл), проте вплив повторного процесу імунізації на рівень реплікації HBV значно послабшав, порівняно із попереднім. Створюється враження, що передчасне припинення терапії призвело до розвитку мутації вірусу, наслідком якої стала резистентність до терапії, хоча лікування все ж призводить до поступового зменшення вірусного навантаження.

У п'яти з шести хворих, в яких перед імунізацією автолейкоцитами вміст DNA HBV був менше 2000 МО/мл, після вакцинації вірус перестав визначатися навіть ультраточливим методом ПЛР, лише один з пацієнтів цієї групи не зреагував на лікування.

Розглянемо ефективність імунізації на клінічному прикладі.

Хвора В., 36 років, після виявлення в неї ХГВ у поліклініці за місцем проживання почала лікування ламівудином. На початку лікування були скар-

ги на зниження апетиту та загальну слабкість; вміст DNA HBV становив $5,4 \times 10^6$ МО/мл (генотип вірусу – А); HBsAg (+), HBeAg (+); активність АлАТ перевищувала норму в 4-5 разів, білірубін та гематологічні показники – в межах норми. Фібро тест: фіброз 2 ступеня, запальний процес – 4 ступеня. Кріоглобуліни не виявлені. Звертав на себе увагу низький вміст сечовини та холестерину, що свідчить про порушення синтетичної функції печінки.

Через 3 місяці від початку лікування загальний стан хворої покращився, активність АлАТ нормалізувалася, хоча вірусне навантаження змінилося незначно (вміст DNA HBV становив $3,5 \times 10^6$). Наприкінці 2-го року противірусної терапії вірусне навантаження становило $6,3 \times 10^4$ МО/мл (перед лікуванням – $5,4 \times 10^6$ МО/мл, зниження у 85 разів).

При перевірці чутливості вірусу до ламівудину було виявлено мутацію YMDD. Хвора почала приймати віреад. За 2 роки лікування віреадам концентрація DNA HBV значно зменшилась і обмежувалась рівнем 1000 МО/мл. Протягом 3-х наступних років лікування ВН коливалось в межах від ~ 600 до 800 МО/мл.

В подальшому до лікування аналогом нуклеозиду хворій додатково був призначений нуклеїнат, і через два тижні на тлі лікування нуклеїнатом проведено імунізацію автолейкоцитами, виділеними зі 100 мл периферійної крові. Перед імунізацією був визначений імунорегуляторний індекс та рівень цитокінів (ІЛ-6, гамма-інтерферон, ФНП-α). Через місяць після імунізації визначити кількість DNA HBV не вда-

лося, тому провели якісне дослідження з аналітичною чутливістю 5 МО/мл (ультрачутливий метод) – результатом виявився негативним; дослідження HBsAg методом ІФА – отримано сумнівний позитивний результат. Що стосується інших показників, то вони в межах норми, змінився лише один з них: значно збільшився вміст ІЛ-6 – від 0 (до імунізації) до > 300 пг/мл після імунізації. Через місяць для закріплення досягнутого ефекту виконана повторна вакцинація, після якої синтез ІЛ-6 нормалізувався.

Протягом наступних 7-ми місяців (термін спостереження) виявити DNA HBV ультрачутливим методом не вдалося. Спостереження триває.

Аналогічні результати отримані ще у двох пацієнтів з цієї групи, тобто у 3-х з чотирьох імунізованих. У четвертого пацієнта з цієї групи, який не реагував на імунізацію автолейкоцитами, не було «чітких» клінічних проявів вірусного гепатиту, показники лабораторних досліджень виявилися в межах норми. Це дає підстави припустити “здорове вірусноносієство HBV”.

Що стосується 4 хворих, в яких перед початком імунізації визначити DNA HBV вдалося лише ультрачутливим методом у центрі молекулярної діагностики інституту епідеміології Роспотребнадзору, то негативного результату ПЦР вдалося досягнути лише в одного з цих хворих (проте стабільність цього результату потребує подальшого спостереження; пройшло лише 4 місяці).

Отже, за попередніми даними імунізація автолейкоцитами впливає на

активність реплікації вірусу. Майже в усіх пацієнтів, в яких вдається виявити DNA HBV, вірусне навантаження внаслідок імунізації зменшується, хоча ступінь реагування носить індивідуальний характер. Проте методика ця потребує подальшого вивчення, зокрема доцільно встановити вплив імунізації на стан гіперчутливості повільного типу до антигенів збудника.

Позитивний вплив імунізації автолейкоцитами на стан хворих, окрім зниження реплікації DNA HBV, можна також пояснити зменшенням активності прозапального цитокіну ФНП- α (цей механізм встановлено у наших дослідках серед хворих на псоріаз [14]), оскільки не можна виключи-

ти ушкоджуючий вплив фактора некрозу пухлин α на гепатоцити.

Кореляцію між генотипом HBV та ефективністю імунізації автолейкоцитами встановити не вдалось, ймовірно через малу кількість спостережень.

Висновки: у хворих на ХГВ внутрішньошкірна імунізація автолейкоцитами суттєво впливає на інтенсивність реплікації вірусу, про що свідчить зменшення вмісту DNA HBV, особливо це помітно на хворих із високим вірусним навантаженням. Проте використання імунізації автолейкоцитами як лікувальної вакцини для ХГВ потребує подальшого вивчення та вдосконалення.

Література

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / Пер. с англ. – М.: Гектар Медицина, 1999. – 859 с.
2. Михайлов М.И., Мамедов М.К. Вирусные гепатиты В и С у онкологических больных. – Москва: ВК., 2012. – 228 с.
3. Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Молекулярно-биологические аспекты контроля вирусных гепатитов. – Москва: Издательство Икар, 2013. – 336 с.
4. Герасун О.Б. Особливості специфічної імунної відповіді у хворих на хронічний вірусний гепатит В // Гепатологія. – 2013. – №1. – С. 56-64.
5. Жданов В.М., Ананьев В.А., Стаханова В.М. Вирусные гепатиты. – Москва: Медицина. – 1986. – 256 с.
6. Шевченко Л.Ю. НВ-вірусна інфекція та її позапечінкові форми (патогенез, клініка, діагностика): Автореф. дис. ... д-ра мед.наук.: 14.00.10 / Київський науково-дослідний інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського. – Київ, 1994. – 41с.
7. Mancini-Bourguin M1, Michel ML. Therapeutic vaccination against chronic hepatitis B virus infection // Therapie. – 2005. – Vol. 60, № 3. – р. 257-265.
8. Якобисяк М. Імунологія / Переклад з польської за редакцією проф. В.В.Чоп'як. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.
9. Герасун Б.А., Андрейчин М.А., Ворожбит О.Б. і співав. Застосування лейкоцитів у клітинній терапії // Гепатологія, 2012. – №2(16). – С. 4-17.
10. Gerasun B. A., Holubovska O. A., Hrytsko R. Y., Zinchuk O. N., Shkurba A.V. Reduction of Hyperproduction of Thyroid Autoantibodies in Patients without Disturbance of the Thyroid Function: New Patents // Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery 2014, Vol. 8, No. 2. – P. 140-145.

11. Herasun B.A., Hrytsko R.Yu. Original treatment method of frequently recurrent chronic herpetic infection caused by herpes simple virus I and II types // Central European Journal of Immunology – 2012. – Vol. 37, N 4.

12. Ho M., Armstrong J., McMahon D., Pazin G., Huang X.L., Rinaldo C., Whiteside T., Tripoli C., Levine G., Moody D., et al. A phase 1 study of adoptive transfer of autologous CD8+ T lymphocytes in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related complex or AIDS // Blood. – 1993. – Vol. 81. – P. 2093-2101.

13. Trickett A.E., Kelly M., Cameron B.A., Lloyd A., Ffrench R.A., Dwyer J.M. A preliminary study to determine the effect of an infusion of cryopreserved autologous lymphocytes on immunocompetence and viral load in HIV-infected patients // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. – 1998. – Vol. 17. – P. 129-136.

14. Zinchuk A., Holubovska O., Shkurba A., Hrytsko R., Vorozhbyt O., Richniak M., Herasun B. Original inhibition method of excessive synthesis of pro-inflammatory cytokine of tumour necrosis factor α // Central European Journal of Immunology. - №3. – 2015. DOI: 10.5114/ceji.2015.54597 (pp. 345).