

# **= НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ =**

## **ЗАСТОСУВАННЯ ВНУТРІШНЬОШКІРНОЇ ІМУНІЗАЦІЇ НЕІНАКТИВОВАНИМИ АВТОЛЕЙКОЦИТАМИ ХВОРИХ НА ХГС БЕЗПОСЕРЕДНЬО ПЕРЕД ПОЧАТКОМ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ**

(Клінічний приклад)

Н.М. Прикуда, А.М. Задорожний, Г.О. Литвин, Р.Ю. Грицко

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

У статті наведений клінічний приклад, який свідчить про те, що внутрішньошкірна імунізація неінактивованими автолейкоцитами може тимчасово зменшити реплікацію RNA HCV в окремих пацієнтів, хворих на ХГС. На думку авторів, зменшення вірусного навантаження безпосередньо перед початком противірусної терапії може позитивно впливати на її ефективність. Позитивно впливати на ефективність противірусного лікування теоретично може і зумовлене імунізацією автолейкоцитами пригнічення синтезу кріоглобулінів. Метод заслуговує на подальше вивчення, тим паче, що імунізація автолейкоцитами не має протипоказів.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, внутрішньошкірна імунізація неінактивованими автолейкоцитами, реплікація RNA HCV, кріоглобулінемія.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ВНУТРИКОЖНОЙ ИММУНИЗАЦИИ НЕИНАКТИВИРОВАННЫМИ АУТОЛЕЙКОЦИТАМИ БОЛЬНЫХ ХГС НЕПОСРЕДСТВЕННО ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**

(Клинический пример)

Н.М. Прикуда, А.М. Задорожний, Г.О. Литвин, Р.Ю. Грицко

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

В статье описан клинический пример, свидетельствующий о возможности временного уменьшения репликации RNA HCV у отдельных пациентов с ХГС. По мнению авторов, уменьшение вирусной нагрузки непосредственно перед началом противовирусной терапии может положительно повлиять на ее эффективность. Теоретически положительно повлиять на эффективность противовирусной терапии может и уменьшение синтеза кріоглобулинов, возника-

ющее под влиянием иммунизации аутолейкоцитами. Метод заслуживает дальнейшего изучения, тем более, что иммунизация аутолейкоцитами не имеет противопоказаний.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, внутрикожная иммунизация неинaktivированными аутолейкоцитами, репликация RNA HCV, криоглобулинемия.

### USE OF INTRADERMAL AUTOLEUKOCYTE IMMUNIZATION FOR PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C BEFORE INITIATION OF ANTIVIRAL THERAPY (CLINICAL CASE)

N.M. Prykuda, A.M. Zadorozhnyi, H.O. Lytvyn, R.Y. Hrytsko

Danylo Halytsky Lviv national medical university, Lviv, Ukraine

A clinical case is presented in the article, which proves that intradermal immunization with inactivated autoleukocytes may temporarily decrease RNA HCV replication in some patients with chronic hepatitis C. In authors' opinion, reduction of viral load immediately before initiation of antiviral therapy may have a positive impact on its efficacy. Inhibition of cryoglobulinemia synthesis caused by autoleukocyte immunization may theoretically influence the efficacy of antiviral treatment. The method is worth further study, besides, autoleukocyte immunization does not have contraindications.

**Key words:** chronic hepatitis C, intradermal immunization with inactivated autoleukocytes, RNA HCV replication, cryoglobulinemia.

Внутрішньошкірна імунізація неінaktivованими аутолейкоцитами використовується як спосіб зменшення різних аутоімунних процесів [1, 2, 3], зокрема тих, що розглядаються як позапечінкові прояви хронічного вірусного гепатиту [4, 5].

Встановлено також, що імунізація аутолейкоцитами при деяких вірусних інфекціях може використовуватись як лікувальна вакцина [5 – 8]. До того ж, внутрішньошкірна імунізація аутолейкоцитами ефективно зменшує вміст криоглобулінів у сироватці крові [5, 9] та пригнічує надмірно

високу активність фактору некрозу пухлин альфа [11], що призводить до покращення загального стану, та теоретично може позитивно впливати на ефективність противірусної терапії. Враховуючи, що імунізація добре переноситься та не має протипоказів її доцільно проводити для пригнічення синтезу криоглобулінів у хворих на ХГС, зокрема перед початком противірусної терапії. До того ж в окремих хворих така процедура може сприяти і тимчасовому зменшенню вірусного навантаження. Хоча реагування на імунізацію аутолейкоцитами носить

суто індивідуальний характер. Така імунізація для хворих на ХГС не виглядає як лікувальна вакцина, та все ж тимчасовий вплив на реплікацію HCV RNA ігнорувати не варто.

Саме тому описуємо клінічне спостереження, в якому внутрішньошкірна імунізація автолейкоцитами призвела до тимчасового пригнічення реплікації HCV RNA.

Наводимо дані нашого клінічного спостереження.

*Хвора О., 34 років, мешканка Львівської області, поступила у ЛОІКЛ 22.08.2013 р. (медична карта стаціонарного хворого №4304). Звернулась за медичною допомогою на 4 добу погіршення загального стану зі скаргами на виражену загальну слабкість, зниження апетиту, нудоту, відчуття тяжкості в правому підребер'ї. При об'єктивному обстеженні відмічена жовтяниця склер та шкірних покривів; печінка виступала з-під краю реберної дуги на 2,0 см, край гострий, поверхня гладка.*

*При проведенні лабораторних досліджень отримано наступні результати: еритроцити  $4,4 \times 10^{12}/л$ , гемоглобін 150 г/л, лейкоцити  $7,2 \times 10^9/л$  (паличкоядерні – 8%, сегментоядерні – 50%, лімфоцити – 38%, моноцити – 4%), тромбоцити –  $258 \times 10^9/л$ , ШОЕ – 12 мм/год.*

*Біохімічні показники: загальний білірубін – 61,5 мкмоль/л, пряма фракція – 33,1 мкмоль/л, непряма фракція – 28,4 мкмоль/л, активність АлАТ – 14 мкмоль/л×год (N до 1,0), тимолова проба – 10,7 од., глюкоза – 3,5 ммоль/л, холестерин – 8,1 ммоль/л,  $\beta$ -ліпопротеїди – 90,0 од., амілаза – 14,0 мг/(год.×мл), лужна фосфатаза*

*5,4 – мккат/л, сечовина – 4,3 ммоль/л, креатинін – 71,0 мкмоль/л,  $\gamma$ -ГТП – 545,3 од/л; загальний білок – 73,9 г/л (альбуміни – 47,4%, глобуліни – 52,6%,  $\alpha_1$  – 3%,  $\alpha_2$  – 7,5%,  $\beta$  – 17,0%,  $\gamma$  – 25,1%); протромбіновий час – 20', протромбіновий індекс – 75%, фібриноген – 4,9 г/л, гематокрит 0,5.*

*Маркерограма хворої: HBsAg не виявлений, anti-HCV заг. – ІФА позитивний.*

*При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини: печінка – біля краю реберної дуги, паренхіма однорідна. Жовчний міхур звичайних розмірів, без конкрементів. Підшлункова залоза не потовщена. Селезінка в нормі. Надмірний пневматоз кишки. Нирки нормальних розмірів, паренхіма не потовщена, чашечко-мискова система не розширена.*

*Пацієнтка знаходилась на стаціонарному лікуванні в ЛОІКЛ упродовж 27 днів. Перед випискою зі стаціонару RNA HCV не було виявлено, що стало підставою для діагностики гострого гепатиту С.*

*При обстеженні хворої по місцю проживання (через півроку після виписки зі стаціонару) виявлено RNA HCV ( $6,1 \times 10^4$  МО/мл), проте противірусної терапії не отримувала.*

*Повторно звернулась до нас у 2015 році (майже через два роки з часу госпіталізації до ЛОІКЛ). Вірусне навантаження на той час збільшилось і становило  $1,1 \times 10^5$  МО/мл (обстеження проведено 08.06.2015). Тоді ж у пацієнтки в сироватці крові була виявлена незначна кількість кріоглобулінів 2-го типу: 14 умовних одиниць (норма до 10 у.о.).*

Незважаючи на низький вміст кріоглобулінів, хворій проведена внутрішньошкірна імунізація автолейкоцитами для пригнічення синтезу холодкових патологічних білків (лейкоцити виділені із 80 мл периферичної венозної крові). Після імунізації, при обстеженні через місяць, кріоглобуліни перестали виявлятися, одночасно було відмічене значне зменшення вірусного навантаження: вміст RNA HCV становив 379 МО/мл (попередній рівень —  $1,1 \times 10^5$  МО/мл). Після повторної імунізації, що була зроблена через 2,5 місяці, вміст RNA HCV становив 564 МО/мл, після третьої імунізації, що також була зроблена через 2 місяці після попередньої імунізації, вірусне навантаження становило 754 МО/мл. Отже, коливання було в межах менше 1000 МО/мл. При обстеженні через 4 місяці після останньої (третьої) імунізації реплікація знову посилилась – до  $6,1 \times 10^3$  МО/мл

Хворій знову була проведена внутрішньошкірна імунізація неінактивованими автолейкоцитами, після якої при обстеженні через 30 днів

концентрація RNA HCV зменшилось до 620 МО/мл. На цьому фоні вірусного навантаження була розпочата протівірусна терапія.

Наведений приклад свідчить про те, що в окремих пацієнтів внаслідок суто індивідуального реагування на імунізацію автолейкоцитами за методом Б.А. Герасуна із співавторами може виникати нестійке, але досить значне тимчасове зменшення вірусного навантаження. Таким чином, в окремих випадках можна зменшити реплікацію RNA HCV безпосередньо перед початком протівірусної терапії, що повинно позитивно вплинути на лікування.

Теоретично і зменшення синтезу кріоглобулінів теж може позитивно впливати на протівірусне лікування. Створюється враження, що імунізацію автолейкоцитами доцільно проводити пацієнтам з ХГС перед початком протівірусної терапії, тим паче, що імунізація автолейкоцитами не має протипоказів. Отже, питання це потребує детального подальшого вивчення.

## Література

1. Gerasun B, Kopets R, Hrytsko R, Gerasun O.: Correction of fertility disorders in patients with cryoglobulinemia. Central European Journal of urology 2013. 66 (3): 316-319.
2. 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-alpha // Central European Journal of Immunology – 2015. – # 3. – С. 345-348.
3. 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. 2: 140-145.
4. Герасун Б.А., Андрейчин М.А., Грицко Р.Ю. і співав. Застосування лейкоцитів у клітинній терапії // Гепатологія, 2012. – № 2(16). – С. 4-17.
5. Методичні рекомендації МОЗ України, Київ, 2006. Чоп`як В.В., Господарський І.Я., Герасун Б.А. Клінічний алгоритм надання медичної допомоги хворим на поліклоновий (змішаний) кріоглобулінемічний синдром – D 89.1. – Методичні рекомендації МОЗ України, Київ, 2006.

6. Herasun BA, Hrytsko RY. Original treatment method of frequently recurrent chronic herpetic infection caused by herpes simplex virus I and II types, *Centr Eur J Immunol* 2012. 37 (4): 362-4.

7. Герасун О.Б. Перший досвід використання внутрішньо шкірної імунізації неінактивованими автолейкоцитами як лікувальної вакцини хронічного гепатиту В // *Гепатологія*, 2015. – № 3(29). – С. 30-40.

8. 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.

9. Hrytsko RY, Herasun BA. Administration of intradermal autoleukocyte Immunization as a reduction method of cryoglobulin synthesis in patients with cronic hepatitis C // *Journal of Hepatitis* – 2016: Vol. 2 No. 1: 8-12 (<http://hepatitis.imedpub.com/archive.php>)

10. Патент України на винахід № 97461. Застосування способу вакцинації автолейкоцитами як способу лікування ідіопатичної оліго- та астенозооспермії / Герасун Б.А, Коpecь Р.А.; опубліковано 10.02.2012, Бюл. №3.)

11. Патент на корисну модель № 97493. Застосування способу вакцинації автолейкоцитами як способу пригнічення синтезу прозапального цитокіну фактору некрозу пухлин альфа у хворих на псоріаз / Герасун Б.А.; Україна, опубліковано 10.03.2015.