

КЛІТИННА ІМУНОМОДУЛЮЮЧА ТЕРАПІЯ ПОЗАПЕЧІНКОВИХ ПРОЯВІВ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В І С ТА АВТОІМУННОГО ГЕПАТИТУ

Б.А. Герасун, Р.Ю. Грицко, О.Б. Герасун, О.Б. Ворожбит, В.В. Данилейченко

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

У статті наведені клінічні приклади, які свідчать про ефективність імуномодуючої терапії у вигляді внутрішньошкірної імунізації неінактивованими автолейкоцитами. З цих прикладів видно як внаслідок такої імунізації у хворих на хронічні вірусні та автоімунні гепатити значно зменшується вміст кріоглобулінів, пригнічується синтез антинуклеарних антитіл, антитіл до антигенів щитовидної залози, покращується загальний стан. З інших прикладів видно, що імунізація також зменшує побічні прояви противірусної інтерферонотерапії.

У клінічному описі пацієнта з автоімунним гепатитом показано як внаслідок імунізації значно зменшився синтез антинуклеарних антитіл та антитіл до гладких м'язів, покращився загальний стан хворого. Метод пропонується для лікування хворих з вірусними гепатитами при наявності автоімунних позапечінкових проявів та хворих з автоімунним гепатитом з протипоказами для імуносупресивної терапії.

Ключові слова: внутрішньошкірна імунізація автолейкоцитами, хронічні вірусні гепатити, автоімунний гепатит, автоімунні процеси, синдром кріоглобулінемії.

КЛЕТОЧНАЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В И С И АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

Б.А. Герасун, Р.Ю. Грицко, А.Б. Герасун, О.Б. Ворожбит, В.В. Данилейченко

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

В статье описаны клинические примеры, свидетельствующие об эффективности иммуномодулирующей терапии методом внутрикожной иммунизации неинaktivированными автолейкоцитами. Эти примеры свидетельствуют о том, что под влиянием такой иммунизации у больных хроническим гепатитом В и С и аутоиммунными гепатитами существенно уменьшается содержание кріоглобулинов в крови, угнетается синтез антинуклеарных анти-

тел, антител к антигенам щитовидной железы, улучшается общее состояние пациента. С других примеров видно, что такая иммунизация уменьшает также побочные проявления противовирусной интерферонотерапии.

Клинический пример аутоиммунного гепатита свидетельствует, что в результате иммунизации аутолейкоцитами существенно уменьшается синтез антинуклеарных антител и антител к гладким мышцам, улучшается общее состояние пациента.

Метод рекомендуется для лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом при наличии у них аутоиммунных внепеченочных проявлений и больных аутоиммунным гепатитом с противопоказаниями для иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: внутрикожная иммунизация аутолейкоцитами, хронические вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, аутоиммунные процессы, синдром криоглобулинемии.

CELL IMMUNOMODULATING THERAPY OF EXTRA-HEPATIC MANIFESTATIONS OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C AND AUTOIMMUNE HEPATITIS

B.A. Gerasun, R.Yu. Hrytsko, O.B. Herasun, O.B. Vorozbyt, V.V. Danilejchenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University. Lviv, Ukraine

Clinical examples proving efficacy of immunomodulating therapy in the form of intradermal immunization with inactivated autoleukocytes have been presented in the article. It is seen from the examples that amount of cryoglobulins significantly decreases, synthesis of antinuclear antibodies and antibodies against the thyroid antigens is inhibited, and general condition improves in patients with chronic viral and autoimmune hepatitis after such immunization. Two examples present severe cryoglobulinemia syndrome in patients, in whom HBV DNA was not revealed after antiviral therapy, however, possibility of latent infectious process is not excluded. From other examples, it is seen that immunization reduces side effects, which interfere with antiviral therapy of chronic hepatitis B (HBV) and C (HCV). In clinical description of a patient with autoimmune hepatitis, it is shown that synthesis of antinuclear antibodies and smooth muscle antibodies considerably decreased, general condition of a patient improved. The method is recommended for treatment of patients with viral hepatitis in the presence of autoimmune extra-hepatic manifestations and patients with autoimmune hepatitis with contraindications for immunosuppressive therapy.

Key words: intradermal autoleukocyte immunization, chronic viral hepatitis, autoimmune hepatitis, autoimmune processes, cryoglobulinemia syndrome.

Вступ. У наших дослідженнях встановлено, що клітинна імуномодуюча терапія у вигляді внутрішньошкірної імунізації неінактивованими автолейкоцитами позитивно впливає на позапечінкові автоімунні процеси, характерні для хронічних вірусних гепатитів, та клінічні прояви автоімунного гепатиту: значно пригнічується синтез антинуклеарних антитіл [1-3], антитіл до тиреоглобуліну і тиреопероксидази [4, 5], у крові зменшується вміст холодкових преципітуючих білків – кріоглобулінів [1-3, 6, 7]. Послаблення автоімунного процесу по відношенню до антигенів щитовидної залози знижує небезпеку розвитку тиреоїдиту, а внаслідок припинення (або зменшення) синтезу кріоглобулінів покращується переносимість холоду, зменшуються або зникають ознаки васкуліту, ниркової недостатності та інші можливі прояви синдрому кріоглобулінемії.

Відомо, що кріоглобулінемія 2 та 3 типу, частота якої у хворих на ХГС коливається в межах від 30% до 85-90 % [8-11], є найчастішою причиною позапечінкових проявів гепатиту С. У хворих на ХГВ кріоглобулінемія виникає значно рідше, переважно при НВе-негативному гепатиті [12]. Проте клінічні прояви синдрому кріоглобулінемії при обох хронічних гепатитах подібні, хоча тяжкі форми васкуліту із нирковою недостатністю характерніші для ХГС.

За нашими даними, припинення (або послаблення) синтезу холодкових преципітуючих білків методом клітинної імуномодуляції важливе навіть

для хворих із відсутністю клінічних проявів синдрому кріоглобулінемії, бо може розглядатися як спосіб попередження загрози подальшого розвитку автоімунного процесу: при ХГС саме розвиток тяжкого кріоглобулінемічного васкуліту із мезангіокапілярним гломерулонефритом може бути причиною летальності ще до розвитку цирозу печінки із його ускладненнями. До того ж не виключається, що імунізація автолейкоцитами може сприяти значному зниженню активності високого рівня прозапального цитокіна фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-альфа), хоча такий вплив імунізації поки що детально досліджувався лише у хворих на псоріаз [13, 14].

Зменшення вмісту кріоглобулінемії не тільки покращує стан хворого, але й зменшує побічну дію протівірусної інтерферонотерапії. Хоча нові методи протівірусної терапії ХГВ нуклеоз(т)идними аналогами та ХГС препаратами прямої протівірусної дії другого покоління переносяться значно краще, все ж на нашу думку, перед початком терапії доцільно зменшити вміст кріоглобулінів, для чого варто провести імунізацію автолейкоцитами. Це особливо стосується призначення тих препаратів, які можуть негативно впливати на функцію нирок. До того ж кріоглобуліни теоретично можуть зменшувати ефективність протівірусної терапії.

Матеріали та методи дослідження
Проведення внутрішньошкірної імунізації неінактивованими автолейкоцитами передбачає: 1) виділення лейкоцитів із венозної гепаринізо-

ваної крові шляхом відстоювання крові у термостаті при температурі 37 С° протягом 90–120 хвилин, залежно від показників ШОЕ; 2) осадження лейкоцитів із плазми та відмивання клітин в охолоджену 0,9% розчині NaCl центрифугуванням при 400 g впродовж 8 хвилин; 3) внутрішньошкірна імунізація суспензією лейкоцитів по 0,1 мл у 8-10 точок спини (між лопатками). Детальніше методика описана раніше [1-6, 13,14]. Імунізацію автолейкоцитами переноситься добре [1-3].

Результати

Наводимо типові клінічні приклади, що свідчать про вплив внутрішньошкірної імунізації неінактивованими автолейкоцитами на автоімунні процеси.

Лікування хворих з автоімунними позапечінковими проявами, які пов'язані з хронічним вірусним гепатитом В та С.

Клінічний приклад 1. Хворий З., 28 років, звернувся до нас у травні 2005 р. До того у 2003 р. з приводу ХГВ протягом 6 місяців отримував протівірусну терапію пегінтерфероном alfa-2a (пегасіс). Внаслідок лікування HBsAg та HBV DNA перестали виявлятися, активність АЛАТ нормалізувалась, загальний стан став задовільним. Проте, через 7 місяців після закінчення лікування (за відсутності HBV DNA, за даними PCR), з'явилися: загальна слабкість, артралгії, після теплових процедур (ванна, душ) – стала виникати висипка з дрібних розеол, через що був скерований до нас на консультацію.

HBV DNA при повторному обстеженні суперчутливим методом PCR

(чутливість – 5 МО/мл) виявити не вдалось. Печінка та селезінка не збільшені. Біохімічні показники, що характеризують функції печінки (включаючи АЛАТ), нирок та щитовидної залози в межах норми. Розгорнутий аналіз крові (еритроцити, гемоглобін, кількість лейкоцитів та лейкоцитарна формула, ШОЕ) без суттєвих змін. Проте у пацієнта виявлені кріоглобуліни 2-го типу – 44 умовні одиниці (норма <10 у.о.) та РФ; антинуклеарні антитіла (АНА) в титрі 1:160 (норма – до 1:80); антитіла до гладких м'язів та антитіла до антигенів щитовидної залози не виявлені. У пацієнта встановлений високий вміст у сироватці крові ФНП-альфа – >200 ng/ml.

Для зменшення активності автоімунного процесу призначена внутрішньошкірна імунізація автолейкоцитами. При лабораторному обстеженні через 10 днів після імунізації вміст кріоглобулінів зменшився у 3 рази (14,67 у.о.), РФ та АНА взагалі перестали виявлятися. Проте вміст ФНП-альфа зменшувався повільніше: при обстеженні через 10 днів показник становив 200 ng/ml, через місяць – 128 ng/ml. Що стосується загального стану пацієнта, то він дещо покращав: зменшилися загальна слабкість та біль у суглобах.

Через 3 тижні після першої імунізації зроблена повторна процедура. В результаті припинилися висипки, зникли прояви артралгії. Рівень ФНП-альфа через три тижні після повторної імунізації зменшився, але ще залишався підвищеним – становив 60,7 ng/ml. Тому була зроблена третя імунізація. Через 2 тижні після неї

рівень ФНП-альфа вже був у межах норми, загальний стан став задовільним. Стійка ремісія зберігалась протягом трьох років (наш період спостереження).

Описаний стан можна розглядати як автоімунний: синдром кріоглобулінемії. На нашу думку, не можна виключити і приховану форму хронічного гепатиту В. Тому в подальшому було призначене щорічне обстеження на HBV DNA. Під нашим спостереженням знаходився 6 років (загострень не було, HBV DNA не виявлена).

Клінічний приклад 2. Хвора Ф., 40 років, у січні 2013р. госпіталізована у ревматологічне відділення лікарні у зв'язку з тяжкою формою синдрому кріоглобулінемії. В анамнезі пацієнтки був гострий гепатит В, який перенесла у 2010 р. При госпіталізації HBsAg відсутній, HBV DNA не виявлена суперчутливим методом PCR (чутливість 5 МО/мл), HCV RNA також відсутня. Головною скаргою хворої була погана переносимість холоду: взимку виникала холодова артеріальна гіпертензія, аж до розвитку колаптоїдних проявів, на вулиці починалась задишка, періодично виникав холодний набряк Квінке, починалися артралгії. Через це в останні три роки взимку госпіталізувалась у реанімаційне відділення.

У зв'язку з клінічними проявами синдрому кріоглобулінемії в реанімаційному відділенні отримувала терапію преднізолоном, цитостатичними препаратами, тричі робили плазма ферез. Виписана із значним покращенням, проте зберігалися болючість дрібних суглобів рук; підви-

щена чутливість до холоду хоч і зменшилась, все ж продовжувала турбувати; зберігався багрово-синюшний відтінок кистей рук і кінчика носа.

Через два тижні після виписки із стаціонару в стадії субкомпенсації зроблена імунізація автолейкоцитами. Позитивний ефект настав швидко: вже через 7 днів після одноразової імунізації вміст кріоглобулінів становив 35 у.о. (до імунізації 86 у.о.), покращився загальний стан, зменшився ціаноз кінцівок, припинилися болі в суглобах, покращилась переносимість охолодження. За даними термографії уражених ділянок, гіпотермія в них зменшилась з -5° до -2° С. Через три тижні пацієнтці була проведена друга імунізація, внаслідок чого вміст кріоглобуліну у сироватці крові зменшився до 15 у.о. (норма до 10 у.о.). Після третьої імунізації автолейкоцитами вміст кріоглобулінів повністю нормалізувався, клінічні прояви кріоглобулінемії щезли. Наступні зими (2013-2015 рр.) переносила задовільно.

Отже, імунізація автолейкоцитами, яка в даному випадку була використана як доповнення до стандартної традиційної терапії, позитивно вплинула на стан хворої.

Клінічний приклад 3. Хворий М, 36 років, звернувся до нас у вересні 2015 р. Встановлена реплікативна HBeAg-негативна форма ХГВ, часто рецидивуючий васкуліт Рюїтера. Протягом року регулярно (1-2 рази на місяць) з'являється висип на шкірі. Госпіталізований на 3 день загострення. На нижніх кінцівках, більше в ділянці гомілок, рясні набряклі

запальні плями (3-5 мм) і дрібний геморагічний висип. Загальний стан незначно порушений.

Проведена внутрішньошкірна імунізація неінактивованими автолейкоцитами. Через 8 годин після імунізації з'явилися крупніші набряклі запальні плями розміром 6-7 мм, переважно біля місць введення лейкоцитів. Проте через 2 години вони безслідно зникли, став швидко «загасати» і висип на ногах. Призначена протівірусна терапія тенофовіром. Через 9 місяців HBV DNA стала якісно визначатися лише суперчутливим методом PCR. Надалі, протягом двох років (період нашого спостереження), загострень не було.

Клінічний приклад 4. Хвора М., 60 років, вперше звернулася до нас у 2009 році. Діагноз: ХГС (генотип 3а), кріоглобулінемія 3 типу, геморагічний васкуліт з ураженням шкіри, суглобів, нирок (гломерулонефрит, артеріальна гіпертензія) з частими загостреннями васкуліту. Протівірусну інтерферонотерапію ХГС через протипокази не отримувала. У стаціонарі, в день госпіталізації, виник сильний біль та через 2 години – крововилив в пальці лівої ноги, набряк і гіперемія кистей рук і лівої стопи. Проведена імунізація автолейкоцитами (через 4 години від початку загострення). Вже через 18 годин зона гіперемії скоротилася приблизно на 75-80%, значно зменшилась набряклість. Через 10 днів – рецидив, проте з легшим перебігом. Зроблена друга імунізація автолейкоцитами. Через 24 години висипання і набряки повністю зникли. Надалі проведено ще дві (третю і четверту) імунізації з

інтервалом у два тижні. Частота загострень зменшилась майже на половину, клінічний перебіг їх став легшим із швидшим зворотнім розвитком. Ефект частковий, стійкої ремісії добитися не вдалося. Одночасно досягнуто значне зменшення явищ нефропатії: до того стабільно висока концентрація білка в сечі (3-3,5 г/л) знизилася до 0,47 г/л і надалі коливалася від 0,2 до 0,4 г/л (тривалість нашого спостереження 7 місяців).

Клінічний приклад 5. Хвора З., 55 років. Діагноз: ХГС (генотип 1b), кріоглобулінемічний васкуліт з частими загостреннями. Протівірусну терапію ХГС через це не отримувала. Стійка ремісія настала лише після 4-разової імунізації автолейкоцитами з інтервалом в 1-3 тижні. Через півроку почала отримувати комбіновану протівірусну терапію пегінтерфероном alfa-2b та рибавірином. Під час терапії знову з'явилась геморагічна висипка на нижніх кінцівках, після імунізації автолейкоцитами вона швидко зникла (рис. 1). Протівірусну терапію не переривали.

Проте у хворої із ХГС та Неходжкінською лімфомою і важким геморагічним васкулітом з некрозом (понад 15% поверхні шкіри) імунізація автолейкоцитами виявилася безрезультатною.

В інших пацієнтів за допомогою імунізації автолейкоцитами стримували (або зменшували) наростання антитіл до щитовидної залози, вміст АНА, рівень кріоглобулінемії, що значно покращувало переносимість інтерферонотерапії та позитивно впливало на клінічний стан хворих [14, 15].



Рисунок 1. Динаміка проявів васкуліту після імунізації автолейкоцитами через 48 годин.

Лікування хворих з автоімунним гепатитом за допомогою внутрішньошкірної імунізації автолейкоцитами.

Відомо, що загальноприйнята терапія автоімунного гепатиту (АІГ) передбачає призначення імуносупресивних препаратів, проте є багато протипоказів [16-18]. Саме тому ми випробували метод клітинної імуномодулюючої терапії для лікування 12 пацієнтів з АІГ, яким базова терапія була протипоказана або неефективна. У результаті застосування імунізації автолейкоцитами стан 10 (83,33 %) пацієнтів наблизився до задовільного і значно покращилися лабораторні показники, з них лише у 3 пацієнтів наступила повна і тривала ремісія (30%). Проте, у всіх пацієнтів спостерігалось покращення психоемоційного стану та поліпшення якості життя [19].

Для ілюстрації наводимо наступний клінічний приклад.

Клінічний приклад 6. Хвора В, 47 р., захворіла у квітні 2012 р. З'явилась загальна слабкість, зниження апетиту, біль у правому підребер'ї, періодично – ну-

дота. Стан хворої поступово погіршувався: почались болі у суглобах, гарячка, порушення сну, виражена депресія (гепатотоксичні препарати, інші препарати, які впливають на психіку, алкоголь пацієнтка не вживала).

Скарги при госпіталізації на загальну слабкість, відсутність апетиту, біль у суглобах, безсоння, пожовтіння склер. Дані огляду: загальний стан середньої важкості; хвора емоційно нестабільна, шкірні покриви – жовтяничні; на шкірі повік – ксантоми; язик обкладений білим нальотом; лімфатичні вузли не збільшені; живіт м'який, неболючий при глибокій пальпації; печінка +3см, край щільний, рівний; селезінка не збільшена; кишка з ознаками метеоризму; суглоби зовні не змінені; в легенях – нормальне везикулярне дихання; серцеві тони ритмічні, Ps-68/хв, АТ-160/90 мм. рт. ст.; діурез збережений, стілець 1 раз на день, без патологічних домішок, ахолічний, звичайної консистенції. УЗД: печінка +3см з-під краю реберної дуги, паренхіма помірно дифузна неоднорідна; воротна вена – 1,2 см; жовчний міхур – невеликих розмірів, стінки потов-

щені, без конкрементів; підшлункова залоза не змінена, селезінка збільшена до 13,0×6,5 см; нирки – нормальних розмірів без патологічних змін.

При лабораторному обстеженні встановлена значна лейкопенія ($2 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопенія ($52 \times 10^9/\text{л}$), гіпербілірубінемія – 146,6 мкмоль/л (прямий білірубін -96,1; непрямий – 50,5); АлАТ 85 Од/л (норма до 33 Од/л), АсАТ – 61 Од/л (норма до 32 Од/л); альфа-фетопротеїн, лужна фосфатаза, цукор крові, сечовина та креатинін в межах норми; кріоглобуліни не виявлені.

Маркери вірусних гепатитів (HBsAg, anti-HBcor, HBV DNA, anti-HCV, HCV RNA, anti-HEV) відсутні.

Маркери автоімунного процесу: АНА – 1:1200; антитіла до гладких м'язів – 1:800, що характерне для АІГ 1 типу.

Лікування. Беручи до уваги наявність у пацієнтки таких абсолютних протипоказів як важка цитопенія (лейкоцити – $2,3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити – $52 \times 10^9/\text{л}$) та відносних протипоказів: емоційна нестабільність та гіпертензія, було прийнято рішення не застосовувати базової терапії (стероїдами та азатиоприном); а для зменшення інтенсивності автоімунного процесу провести внутрішньошкірну імунізацію автолейкоцитами. Пацієнтка отримувала також інфузійну дезінтоксикаційну терапію (5-10% розчин глюкози, реосорбілакт).

Через 10 днів після першої імунізації автолейкоцитами вміст АНА та антитіл до гладких м'язів суттєво зменшився, Повна нормалізація цих показників наступила лише після третьої імунізації, які проводилися з інтервалом у 2 тижні. Стан пацієнтки

наблизився до задовільного, значно покращилися лабораторні показники. Хвора була виписана додому у задовільному стані. У подальшому, при збільшенні вмісту АНА, хворій повторювали імунізацію автолейкоцитами (двічі). За останні три роки спостереження – стан хворої задовільний.

Даний приклад ілюструє ефективність застосування методу внутрішньошкірної імунізації неінактивованими автолейкоцитами у хворих на АІГ.

Обговорення.

Хоча ефективність імунізації автолейкоцитами вивчена недостатньо, її можна пояснити комплексним впливом автореактивних клітин на механізми імунної відповіді. Відомо, що Т-лімфоцити можуть пасивно переносити автоімунні хвороби. Наявність у лімфоцитах фактору переносу робить таку імунізацію подібною до вакцинації для профілактики інфекційних хвороб [2-5]. З цього виходить, що при внутрішньошкірному введенні автореактивні клітини можуть викликати стан активності клітинної лімфоцитарно-опосередкованої імунної відповіді шляхом генерації цитотоксичних лейкоцитів. Важливим є і процес корекції сітки Ерне – ідіотип-антиідіотипової регуляції імунної відповіді, про що свідчить збільшення антиідіотипових антитіл у сироватці крові хворого після лейкоцитарної імунізації. Ще один механізм може включатися при цій маніпуляції: активація CD3+, CD8+, CD25+-лімфоцитів, а також CD3+, CD8+, CD28+-лімфоцитів, одночасно із блокуванням Fc-рецепторів, а також глікопротеїнових, лектинових

рецепторів на В-лімфоцитах [20]. Отже встановлено, що імунізація лімфоцитами індукує не тільки Т-, але й В-клітинні реакції, тобто сприяє синтезу антитіл, які інгібуючи впливають на автореактивні Т-клітинні клони.

Важливе клінічне значення має також встановлена нами здатність імунізації автолейкоцитами пригнічувати надмірний синтез прозапального цитокіну ФНП-альфа. Теоретично це пов'язано із підвищенням рівня Th2 і відповідно нормалізацією Th1/Th2 [13,14].

Безумовно, даний метод заслуговує впровадження у клінічну практику та подальшого наукового вивчення патогенетичних механізмів. Загально прийнята терапія автоімунних процесів, пригнічуючи імунну систему, негативно впливає на інфекційні хвороби. Запропонований метод не тільки пригнічує автоімунні процеси, але може стимулювати імунну систему [21-23].

Література

1. Герасун Б.А., Чоп'як В.В., Ворожбит О.Б. Лечение аутоиммунных нарушений при хронических гепатитах В и С с помощью иммунизации автолейкоцитами // Мир вирусных гепатитов. – Москва, 2006. – № 1. – С. 13–18
2. Герасун Б.А., Андрейчин М.А., Грицко Р.Ю. і співав. Застосування лейкоцитів у клітинній терапії // Гепатологія, 2012. – № 2(16). – С. 4-17.
3. Holubovska OA, Shkurba AV, Herasun OB, Vorozhbyt OV, Kopets RA, Hrytsko RY, Herasun BA. Intradermal Autoleukocyte Immunization-Personified Method of Cell Therapy // Journal of Immunology and Vaccination 2016; 1: 1-5.
4. Герасун Б.А., Голубовська О.А., Грицко Р.Ю., Зінчук О.М., Шкурба А.В. Патент України № 103742. Застосування способу вакцинації автолейкоцитами як способу зменшення активності автоімунного процесу відносно антигенів щитовидної залози. 11.11.2013.
5. Gerasun BA, Holubovska OA, Hrytsko RY, Zinchuk ON, Shkurba AV. Reduction of hyperproduction of thyroid autoantibodies in patients without disturbance of the thyroid function: New patents. Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov 2014; 8(2): 140-45.
6. 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
7. Hrytsko R., Herasun B. Administration of Intradermal Autoleukocyte Immunization as a Reduction Method of Cryoglobulin Synthesis in Patients with Chronic Hepatitis C. Journal of Hepatitis 2015; Vol. 2 No. 1: 8-10. <http://hepatitis.imedpub.com/archive.php>
8. Dammacco F, Sansonno D, Picolli C, Tucci FA, Racanelli V (2001) The cryoglobulins: an overview. Eur J Clin Invest 31: 628-638.
9. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, et al. (2004) Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical and serological features and survival in 231 patients. Semin Arthritis Rheum 33: 355-374.
10. Ferri C (2008) Mixed cryoglobulinemia. Orphanet J Rare Dis 3: 25-36.
11. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM (1992) A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. N Engl J Med 327: 1490-1495.
12. Герасун О.Б. НВеAg-негативний HBV DNA-позитивний хронічний гепатит В: клініко-патогенетичні аспекти. Практична медицина. – 2006. – №5. – С. 65–70.
13. Герасун Б.А. Патент на корисну модель № 97493. Застосування способу вакцинації автолейкоцитами як способу пригнічення синтезу прозапального цитокіну фактору некрозу

пухлин альфа у хворих на псоріаз. Україна, опубліковано 10.03.2015.

14. Gerasun B.A. New Method of Inhibition of Activity of Tumor Necrosis Factor Alpha In Patients with Psoriasis. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery* 2016, 10, 8-13.

14. Грицко Р.Ю., Єгоршина Н.А., Ворожбит О.Б., Герасун Б.А. Нові додаткові ефективні підходи до корекції побічної дії противірусної інтерферонотерапії хронічного гепатиту С. // *Гепатологія*. – 2014. – №3, – С. 6-14.

15. Зубач. О.О., Річняк Т.Г., Камінська І.В. Успішне лікування кріоглобулінемічного васкуліту у хворої на хронічний гепатит С. *Клінічне спостереження // Гепатологія*. – 2009. – № 3, – С. 87-90.

16. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Автоімунний гепатит. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 06 листопада 2014 року № 826.

17. Michael P. Manns, Albert J. Czaja, James D. Gorham, Edward L. Krawitt, Giorgina Mieli-Vergani, Diego Vergani, John M. Vierling AASLD practice guidelines Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*, June 2010 P 1-30.

18. Stefan Mauss, Thomas Berg, Jürgen Rockstroh, Christoph Sarrazin, Heiner Wedemeyer. *Hepatology* 2015, Clinical Textbook, P 655.

19. Ворожбит О.Б., Грицко Р.Ю., Герасун О.Б. Базові схеми та нові підходи до терапії автоімунного гепатиту // *Гепатологія* – 2015. – № 2 (28). – С. 16-32.

20. Golab J., Jakobisiak M., Lasek W., Stoklosa T. *Immunologia*. Warszawa, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2007. – 511 p.

21. Herasun B.A., Hrytsko R.Yu. Original treatment method of frequently recurrent chronic herpetic infection caused by herpes simplex virus I and II types // *Central European Journal of Immunology* – 2012. – Vol. 37. – N 4. – P. 362-364.

22. Герасун Б.А., Грицко Р.Ю. Патент України № 9064 Спосіб лікування часто рецидивуючої хронічної герпетичної інфекції, викликаной вірусом герпесу простого I та II типів; опубл. 11.05.2010.

23. О.Б. Герасун. Перший досвід використання внутрішньошкірної імунізації неін-активованими автолейкоцитами як лікувальної вакцини хронічного гепатиту В // *Гепатологія* – 2015. – № 3. – С. 30-40.