

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ ПЕРСОНІФІКОВАНОЇ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ (огляд літератури)

Б.А. Герасун, О.М. Зінчук, А.М. Задорожний, О.Б. Герасун

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Зв'язок з авторами: Герасун Борис Абрамович, д.мед.наук, професор кафедри інфекційних хвороб ЛНМУ ім. Данила Галицького; тел. 0667352790; e-mail: gerab@3g.ua

У статті наведено огляд літератури, присвячений використанню імунізації неінактивованими аутолейкоцитами як методу персоніфікованої клітинної терапії, описано широкий діапазон ефективного впливу такої терапії на різноманітні патологічні процеси.

Імунізація неінактивованими аутолейкоцитами розглядається як підхід для лікування хронічних вірусних гепатитів В і С, зокрема, посилення ефективності протівірусної терапії ХГВ, пригнічення інтенсивності запального процесу та зменшення позапечінкових проявів хронічних вірусних гепатитів. Серед значної кількості позапечінкових проявів особливої уваги приділено корекції аутоімунних процесів. У першу чергу це стосується лікування кріоглобулінемічних васкулітів, особливо при ХГС, а також пригнічення синтезу антитіл до антигенів щитовидної залози.

Ключові слова: хронічні гепатити В та С, вакцинація аутолейкоцитами, імунізація аутолейкоцитами, протівірусна терапія, позапечінкові прояви хронічних гепатитів.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ (обзор литературы)

Б.А. Герасун, А.Н. Зинчук, А.М. Задорожний, А.Б. Герасун

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

В статье представлен обзор литературы, посвященный применению иммунизации неинактивированными аутолейкоцитами как метода персонифицированной клеточной терапии. Описано широкий диапазон эффективного воздействия такой терапии на разнообразные патологические процессы. Иммунизация неинактивированными аутолейкоцитами рассматривается как подход к лечению хронических вирусных гепатитов В и С, в частности, усиления эффективности протівірусной терапії ХГВ, снижения интенсивности воспалительного про-

цесса и положительного влияния на разнообразные внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов. Особое внимание в лечении внепеченочных проявлений уделяется коррекции аутоиммунных процессов. Прежде всего это относится к лечению криоглобулинемических васкулитов, особенно при ХГС, а также к снижению синтеза антител к антигенам щитовидной железы.

Ключевыі слова: хронические гепатиты В и С, вакцинация аутолейкоцитами, иммунизация аутолейкоцитами, противовирусная терапия, внепеченочные проявления хронических гепатитов.

USING PERSONIFIED METHOD OF CELLULAR THERAPY IN THE TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS (literature review)

B.A. Herasun, O.M. Zinchuk, A.M. Zadorozhnyi, O.B. Herasun

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

The article provides a literature review of using immunization with inactivated autoleukocytes as a personified method of clinical therapy. A wide range of effective influences of such therapy on various pathological processes has been described.

Immunization with inactivated autoleukocytes is considered an approach to treatment of chronic viral hepatitis B and C, in particular, intensification of efficacy of antiviral therapy of HBV, inhibition of inflammatory process intensity and reduction of extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. Among numerous extrahepatic signs, special emphasis is on the correction of autoimmune processes. Primarily, it concerns treatment of cryoglobulinemic vasculitis, especially in HCV, as well as inhibition of antibody synthesis against the thyroid antigens.

Key words: chronic hepatitis B and C, autoleukocyte vaccination, autoleukocyte immunization, antiviral therapy, extrahepatic manifestations of chronic hepatitis.

З метою комплексного лікування великого спектру захворювань, до медицини увійшли методи, що належать до клітинних технологій. Під останніми зазвичай розуміють сукупність методик, які передбачають: виділення певних клітин з організму, їх культивування для збільшення кількості або надання антигенпрезентуючих властивостей, часто стимуляцію для синтезу продуктів життєдіяльності,

зокрема інтерлейкінів, із наступним використанням цих клітин або синтезованих ними речовин [1, 2].

З лікувальною метою використовують живі клітини різного походження, які після введення в організм пацієнта здатні до активного функціонування – покращення, модифікації, поновлення або заміни втраченої функції.

Головним та найперспективнішим напрямком клітинної терапії на сьо-

годні вважається використання стовбурових клітин (СК). Термін «стовбурові клітини» можна визначити як первинні неспеціалізовані універсальні клітини, що можуть диференціюватися у спеціалізовані типи клітин, а також самовідтворюватися шляхом поділу. СК ссавців поділяють на дві категорії: ембріональні СК, що походять безпосередньо від бластоцисти, та соматичні СК дорослого організму, що знаходяться в зрілих тканинах. В ембріонах СК диференціюються в усі спеціалізовані ембріональні тканини, а в дорослому організмі – діють як репараційна система. Ці клітини єдатні до диференціації у спеціалізовані клітини: м'язові, головного мозку, крові, печінки та ін. З точки зору можливостей використання, ембріональні стовбурові клітини є оптимальними для регенеративної медицини. Їх джерелом є абортівний матеріал на 9-12 тижні вагітності, а також пуповинна кров, зібрана після народження дитини і збережена у кріобанку [3, 4].

Як один з напрямків клітинної терапії, особливо якщо йдеться про вплив на імунну систему, ми розглядаємо імунізацію неінактивованими (нативними) автолейкоцитами, виділеними з периферичної венозної крові [5-8].

Згідно з даними літератури, використання подібного методу мало місце ще у 1964-68 рр., коли авторами було запропоновано метод імунізації автоплазмою із автолейкоцитами для лікування дітей з гострою лейкемією у стадії ремісії [9].

Імунізація автолейкоцитами – це спосіб персоніфікованої клітинної терапії, що є перспективним напрямком лікування, зокрема автоімунних захворювань. Відповідність імунізуючого фактора індивідуальним особливостям пацієнта розглядається як важлива передумова ефективної боротьби із порушенням імунологічної толерантності до власних антигенів. Хоча гени основного комплексу гістосумісності можуть відповідати за розвиток автоімунних захворювань, використання з лікувальною метою власних лейкоцитів себе виправдовує, тим паче, що поверхневі гени МНС контролюють імунну реакцію та встановлюють обмеження різним популяціям Т-клітин [5-8].

Ще одна галузь застосування імунізації автолейкоцитами – використання методу в якості лікувальної вакцини деяких вірусних захворювань. Підставою для цього є той факт, що лейкоцити містять в собі збудник і можуть використовуватися як природний вірусосумісний матеріал [10-12].

Розглянемо основні сучасні та перспективні напрямки лейкоцитарної терапії:

1. Вакцини з автореактивних Т-лімфоцитів. Передумовою для їх застосування в терапії є той факт, що автоімунні хвороби можна пасивно переносити через автоімунні Т-лімфоцити [1,2]. За аналогією до вакцин, які застосовують для попередження інфекційних хвороб, вводять автореактивні лімфоцити, котрі зберегли імуногенність. Так, при множинному склерозі автореактивні лімфоцити

для імунізації виділяють із спинномозкової рідини, а при ревматоїдному артриті – із синовіальної рідини запаленого суглобу. Можна також використовувати рецептори Т-лімфоцитів або їх фрагменти. Вони індують на себе відповідь у вигляді генерації лімфоцитів, які діють на них супресорно або цитотоксично. Проте ця терапія має певні обмеження: крім складності виконання, вона мало ефективна при хворобах із широким набором автореактивних рецепторів [1].

2. Створення протипухлинного імунітету шляхом введення пацієнту антигенпрезентуючих клітин (АПК). Для ефективної індукції імунітету необхідна значна щільність презентації антигену на поверхні АПК. Цього можна досягнути шляхом культивування АПК у присутності високої концентрації антигенного пептиду.

Відбуваються також випробування в індукції пухлино-специфічних Т-лімфоцитів за допомогою дендритних клітин, модифікованих фактором некрозу пухлин, інтерлейкіном-12, меланоспецифічним антигеном.

3. Добре відомо, що лейкоцити активно мігрують у зони запалення та нагноєння в організмі, саме тому на цьому побудована діагностика прихованих запальних процесів із використанням мічених клітин (зокрема, сцинтиграфія з міченими автолейкоцитами).

4. Розроблено метод використання власних лейкоцитів хворого як «транспортного засобу» для доставки антибактеріального препарату до вогнища запалення: спосіб лікування за-

пальних захворювань головного мозку та його оболонки. Для цього з 1000 мл крові хворого виділяють автолейкоцити, додають до них антимікробний препарат, опромінюють гелій-неоновим лазером, після чого клітини із адсорбованим на них антимікробним препаратом внутрішньовенно вводять хворому протягом 7 днів щоденно, 1 раз на добу [13].

Наша лікувальна методика передбачає використання внутрішньошкірної імунізації власними неінактивованими лейкоцитами (автолейкоцитами), виділеними з периферичної крові. Таку процедуру можна розглядати як вакцинацію, бо власні лейкоцити містять різні фактори, що позитивно впливають на спотворені реакції імунної системи. Діапазон застосування такої імунізації автолейкоцитами надзвичайно широкий, і тому метод може використовуватись для лікування багатьох захворювань. Особливо позитивно ця процедура впливає на різні автоімунні процеси [6, 8, 14, 15].

До того ж відомо, що репродукція вірусів ряду інфекційних захворювань відбувається у поліморфноядерних лейкоцитах та моноцитах. Тому імунні клітини крові можуть використовуватись як вакцина, яка містить «власний» вірус пацієнта, у якості лікувальної противірусної процедури [1, 2].

Так, наприклад, у патогенезі герпетичної інфекції суттєву роль відіграє гематогенний шлях поширення, зумовлений вираженим еритротропізмом та взаємодією з лейкоцитами (в лейкоцитах виявляють великі накопичення вірусу простого герпесу 1

та 2 типу). Тому автолейкоцити можна використовувати як протигерпетичну вакцину. Порівняння з ефективністю імунізації комерційними вакцинами (їх також вводять внутрішньошкірно) свідчить, що ефективний лікувальний ефект від імунізації автолейкоцитами зумовлений не тільки наявністю «власного» вірусу, але ймовірно імуномодельючими властивостями автолейкоцитів [10].

На підставі зазначених вище механізмів впливу та наслідків імунізації автолейкоцитами нами було розроблено нові оригінальні методи лікування хронічних гепатитів та їх позапечінкових проявів. Отже, оригінальні розробки клітинної імунотерапії стосуються використання автореактивних Т-лімфоцитів для створення вакцин із метою супресивного впливу на репродукцію вірусів та боротьбу із запальними процесами і позапечінковими проявами ХГВ та ХГС.

Особливості методики: 1) виділення лейкоцитів із гепаринізованої венозної крові шляхом її відстоювання протягом декількох годин при температурі +37°C; 2) внутрішньошкірне введення лейкоцитів у ділянку спини (між лопатками) у 8-10 точок. Детальніше ця методика описана [5-8, 11, 12].

Розглянемо питання використання імунізації автолейкоцитами для лікування позапечінкових проявів ХГВ та ХГС.

У випадках судинних уражень, типових для хронічних вірусних гепатитів, патогенетична роль вірусів гепатиту В та С зумовлена наступними автоімунними процесами [6]:

1. Ушкоджуюча дія циркулюючих імунних комплексів;

2. *Запальні процеси, зумовлені реакціями клітинного імунітету (активація Т-клітин із надмірним синтезом прозапальних цитокінів);*

3. *Лімфопроліферативна активація В-лімфоцитів.*

Відомо, що значна частина позапечінкових проявів, особливо хронічного гепатиту С (ХГС), зумовлена утворенням холододивних преципітуючих білків – кріоглобулінів. Кріоглобуліни, що утворюються при інфекційних хворобах, відносять до змішаних 2-го та 3-го типів, найчастіше вони утворюються при вірусному гепатиті С. Частота їх виявлення, за даними літератури, коливається в межах від 30% до 85-90%; при хронічному гепатиті В – у 10-15% хворих.

Прояви кріоглобулінемії характеризуються різноманітністю клінічних проявів, які виникають на різних стадіях синдрому і залежать від ступеня та локалізації уражених судин. Клінічна симптоматика синдрому кріоглобулінемії (запалення і некроз судинної стінки) може проявлятися ураженням наступних органів (систем): шкіра і слизові, кістки та суглоби, м'язи, кров, імунна система, ЛОР-органи, легені, серце і судини, органи травлення, нирки, нервова система, очі та ін. [5]. Отже, з кріоглобулінемією пов'язана значна частина (на наше припущення – більшість) позапечінкових проявів ХГС.

Найчастіше кріоглобулінемія починає проявлятися посиленням чутливості до холоду (мерзнуть кисті та

ступні), виникає значне порушення надходження крові до тканин, а це призводить до оніміння шкіри, навіть смертіння тканин. Зменшення вмісту кріоглобулінів у крові внаслідок імунізації сприяє покращенню стану. Так, за відгуками хворих, у 90% проімунізованих автолейкоцитами покращуються загальний стан та переносимість холоду. За даними лабораторного обстеження, зменшення кількості кріоглобулінів (після одноразової імунізації) на 40% та більше спостерігається у 82% хворих [16].

Немає сумнівів в тому, що ефективна противірусна терапія хронічного вірусного гепатиту сприяє нормалізації функцій імунної системи, зменшенню, або навіть припиненню, імунопатологічних реакцій. Проте, у значної частини хворих після досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), можуть зберігатися позапечінкові прояви. Таке нерідко спостерігається у пацієнтів із кріоглобулінемією та зумовлених кріоглобулінами гломерулонефритів, артралгій, шкірних васкулітів та інших проявів підвищеного рівня холодових преципітуючих білків [17]. Так,

наприклад, у дослідженні пацієнтів, хворих на ХГС, із загальною слабкістю (201 хворий), після завершення противірусної терапії та досягнення СВВ, втома продовжувала виявлятися у 107 осіб (53,23%). У пацієнтів із втомою після закінчення терапії кріоглобулінемія спостерігалася у 93% [18]. Отже, потреба в імунізації автолейкоцитами часто виникає і після одужання від вірусного гепатиту.

Ми також рекомендуємо внутрішньошкірну імунізацію неіактивованими автолейкоцитами для позитивного впливу на інші автоімунні процеси, що спостерігаються при хронічних вірусних гепатитах. Так, доведено, що імунізація автолейкоцитами значно пригнічує синтез антинуклеарних антитіл (ANA) [8]. Вплив імунізації на антинуклеарні антитіла наведений у табл. 1.

З даних, наведених в табл. 1, видно, що лише в одного хворого (з 20), через 72 години після імунізації титр ANA залишався таким самим високим, як був до імунізації.

Імунізація неіактивованими автолейкоцитами також позитивно впливає і на процес порушення толерантності до антигенів щитовидної залози,

Таблиця 1

Вплив внутрішньошкірної імунізації неіактивованими автолейкоцитами на надмірний синтез ANA у хворих на хронічний гепатит С

Початкові титри ANA	n=20	Титри ANA через 28-72 години після імунізації автолейкоцитами						
		0	1:20	1:40	1:80	1:16	1:1280	Всього
1:80	4	4						4
1:160	8		3	5				8
1:320	6		2	1	3			6
1:640	1					1		1
1:1280	1						1	1

що досить часто спостерігається при хронічних вірусних гепатитах [15]. Дані про вплив імунізації автолейкоцитами на синтез антитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидази наведені у табл. 2.

З наведених у табл. 2 даних видно, що концентрація антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну зменшилась у всіх проімунованих пацієнтів вже через 10-12 днів. Важливо, що у частини з них через такий короткий після-імунізаційний період відбулась нормалізація показників.

У подальшому в більшості проімунованих зниження рівня антитіл до щитовидної залози було значним, проте ці показники носять індивідуальний характер, тривалість досягнутого ефекту теж відрізняється. Саме тому кількість процедур і термін повторної імунізації визначаються індивідуально [15].

Використання імунізації автолейкоцитами для зменшення інтенсивності запального процесу у хворих на хронічний вірусний гепатит.

Сучасна стратегія лікування запальних процесів передбачає пригнічення синтезу прозапальних цитокінів, особливо фактору некрозу пухлин альфа [19]. При хронічних вірусних гепатитах надмірний синтез ФНП-а сприяє посиленню запального процесу з порушенням печінкового метаболізму, що відіграє важливу роль у патогенезі фіброзу та формуванні цирозу печінки [20-22]. Саме тому хворим на хронічні вірусні гепатити з високим рівнем ФНП-альфа призначають препарати, які пригнічують рівень цього цитокіну [23, 24]. Проте, через побічну дію інгібіторів прозапального цитокіну, актуальним є розробка інших методів лікування запальних процесів із надмірним синтезом ФНП-а.

Враховуючи, що внаслідок внутрішньошкірної імунізації нативними автолейкоцитами вміст цього цитокіну у сироватці крові хворих на псоріаз нормалізується [25], було вирішено випробувати цей метод для зменшення синтезу ФНП-альфа у хворих на хронічний вірусний гепатит В [26, 27].

Таблиця 2

Поновлення толерантності до автоантигенів щитовидної залози, за результатами обстеження хворих через 10-12 днів після одноразової вакцинації автолейкоцитами

Ефективність лікування Зменшення концентрації антитіл (%)	Антитіла до тиреопероксидази		Антитіла до тиреоглобуліну	
	К-ть хворих (N 22)	%	К-ть хворих (N 22)	%
До 20	0	0	0	0
21-30	1	4,55	1	4,55
31-39	3	13,64	3	13,64
40-49	4	18,18	5	22,73
50-99	8	36,36	10	45,45
Нормалізація	6	27,27	3	13,64

Про вплив імунізації автолейкоцитами на інтенсивність синтезу ФНП-альфа у сироватці крові хворих на ХГВ свідчать результати спостереження за його вмістом до і після імунізації (табл. 3) [27].

Як видно з даних, наведених у табл. 3, у всіх хворих на ХГВ внаслідок імунізації автолейкоцитами відбулось зменшення вмісту ФНП-альфа у сироватці крові. Одночасно в них покращився загальний стан, що проявилось зменшенням слабості та позитивним впливом на позапечінкові прояви: шкірні васкуліти та ураження нирок.

Окремої уваги заслуговує група хворих на ХГВ, у яких ФНП-альфа в сироватці крові був на дуже низькому рівні, або взагалі не визначався. У частини хворих цієї групи після вакцинації автолейкоцитами спостерігалось підвищення рівня вказаного цитокіну, що також сприяло покращенню загального стану та призвело до зменшення концентрації DNA HBV. Теоретично це свідчить про те, що імунізація автолейкоцитами може посилювати активність CD8+Т-клітин, які виробляють цитокіни [26, 27].

Використання імунізації автолейкоцитами для посилення ефективності протівірусної терапії ХГВ.

Через недостатню ефективність протівірусної терапії ХГВ протягом тривалого часу розробляються різні лікувальні вакцини [28, 29]. Проте абсолютна більшість тих вакцин випробовуються лише в експериментах, переважно на тваринах. До випробуваних у клінічних умовах належать вакцини, які широко використовуються для імунізації населення з метою профілактики вірусного гепатиту В. Переважно це рекомбінантні дріжджові вакцини, що містять продукт S-гена ВГВ (білок HBsAg). Комерційні вакцини майже не мають протипоказів і тому їх можна випробовувати як лікувальну вакцину [30]. Проте такі вакцини посилюють імунітет лише по відношенню до HBsAg, що недостатньо для ефективної вірусної інактивації, та можуть призводити до мутацій в «а»-детермінанті HBsAg (у науковій літературі ці мутації розглядаються як «втеча» вірусу від імунної відповіді).

Натомість внутрішньошкірна імунізація автолейкоцитами, що не має

Таблиця 3

Вплив одноразової імунізації автолейкоцитами на високий вміст ФНП-альфа (понад 30 пг/мл) у сироватці крові хворих на ХГВ

Вміст ФНП-альфа до імунізації автолейкоцитами (пг/мл)	Кількість хворих	Вміст ФНП-альфа через 30 днів після імунізації автолейкоцитами (пг/мл)		
		0-5	10-15	20-30
		Кількість хворих		
30-50	15	11	4	
51-70	6	4	2	
71- 90	1	0	0	1
100-180	1	0	1	
Разом	23	15 (65,22%)	7 (30,43%)	1 (4,35%)

протипоказів для лікування, певною мірою тимчасово пригнічує репродукцію ВГВ [11]. До того ж у попередніх дослідженнях *in vitro* було встановлено, що імунізація автолейкоцитами посилює клітинний протівірусний імунітет. Про це свідчить те, що у культурі лейкоцитів, отриманих із периферичної крові хворих на ХГВ через 10-12 днів після імунізації, гіперчутливість сповільненого типу до HBsAg є значно інтенсивнішою, ніж у культурі автолейкоцитів, виготовленої до імунізації [31].

Саме тому метод вакцинації неінактивованими автолейкоцитами був випробуваний для посилення ефективності протівірусної терапії хронічного гепатиту В [11, 12]. До дослідження увійшли пацієнти, у яких, незважаючи на тривалу терапію тенофовіром (не менше 2-х років), продовжувалась реплікація DNA HBV. До того ж у цих пацієнтів, після досягнення максимального індивідуального ефекту протівірусної терапії, зменшення вірусного навантаження припинялось: щонайменше протягом 8-місячного спостереження подальших змін рівня DNA HBV вже не було. Для посилення ефективності протівірусної терапії

пацієнтів внутрішньошкірно імунізували неінактивованими автолейкоцитами. Імунізацію проводили тричі з інтервалом у 30-40 днів, в окремих випадках багаторазово.

Внаслідок імунізації ефективність протівірусної терапії тенофовіром значно посилилась і її вплив на подальше пригнічення репродукції вірусу поновився (табл. 4) [12].

Отже, імунізація автолейкоцитами позитивно впливає на протівірусну терапію аналогами нуклеоз(т)идів: поновлює зменшення репродукції ВГВ у пацієнтів, в яких після досягнення певного позитивного результату подальша ефективність терапії призупинилась. Особливо це помітно на хворих із високим вірусним навантаженням. Що стосується пацієнтів, у яких вірус після тривалої протівірусної терапії став виявлятися лише ультрарачутливим методом PCR (5 МО/мл), то ефективний вплив імунізації був досягнутий лише в 35,71% з них.

Чи впливає генотип вірусу на ефективність імунізації встановити не вдалось. Це зумовлено максимальним переваженням генотипу D у досліджуваній групі пацієнтів, що обу-

Таблиця 4

Вплив імунізації автолейкоцитами на інтенсивність реплікації HBV DNA

Вміст HBV DNA перед імунізацією (МО/мл)	Кількість хворих	Вміст після імунізації (МО/мл)			Ефективність у підгрупі
		< 1 000	5	0	
Від 3×10^4 до $\geq 1 \times 10^8$	16	11 (68,75%)	5 (31,25%)	-	100%
$< 2 \times 10^3$	25	-	19 (76%)	6 (24%)	100%
Виявлявся лише ультрарачутливим методом PCR	14	-	9 (64,29%)	5 (35,71%)	35,71%

мовлено природнім розподілом генотипів у регіоні [12].

На ефективність такої лікувальної (протівірусної) процедури позитивно впливає те, що лейкоцити периферичної крові хворого містять «особистий» вірус пацієнта, який, як відомо, може суттєво відрізнятись від стандартної вакцини (можливі різноманітні індивідуальні мутації вірусу). Теоретично додатково впливати на ефективність протівірусної терапії можуть також різні ефекти цієї процедури, зокрема, зменшення запального процесу - вплив на надмірний синтез прозапального цитокіну ФНП-альфа.

Механізм позитивного впливу внутрішньошкірної імунізації автолейкоцитами на широкий діапазон імунопатологічних станів потребує подальших досліджень. Проте доведено, що внутрішньошкірна імунізація автолейкоцитами посилює імунне регування за рахунок активації чинників природженого імунітету (система комплементу, макрофаги та ін.), перехресне реагування за рахунок часткової ідентичності антигенних структур, протівірусний нагляд шляхом генерації цитотоксичних лімфоцитів та

ін. Важливим є і процес корекції сітки Ерне – ідіотип-антиідіотипова регуляція імунної відповіді, активація CD3+, CD8+, CD25+-лімфоцитів, а також CD3+, CD8+, CD28+-лімфоцитів, одночасно із блокуванням Fc-рецепторів та глікопротеїнових, лектинових рецепторів на В-лімфоцитах [1, 2].

Висновки.

Внутрішньошкірна імунізація неінактивованими автолейкоцитами є одним з методів персоніфікованої медицини, яка розглядається як ефективна клітинна терапія: цей метод значно покращує результати лікування багатьох захворювань. Імунізація позитивно впливає на ефективність протівірусної терапії ХГВ та позапечінкові прояви, типові для хронічних вірусних гепатитів В та С (зокрема, судинні ураження, що зумовлені різноманітними автоімунними процесами, найчастіше синтезом кріоглобулінів).

Враховуючи, що імунізація неінактивованими автолейкоцитами не має протипоказів, цей метод можна використовувати у моно- або комплексній терапії практично всіх позапечінкових процесів, типових для хронічних вірусних гепатитів.

Література

1. Якобісяк М. Імунологія // Переклад з польської за редакцією В.В. Чоп'як.- Вінниця: Нова книга, 2004.- 672 с.
2. Golab J, Jakobisiak M, Lasek W, Stoklosa T. // Immunologia. Warszawa , Wydawnictwo Naukowe PWN, 2007. – 511 p.
3. Пальцев М.А. Актовая речь. Молекулярная медицина: достижения и перспективы // Москва: Медицина, 2009.- 48 с.
4. Levenberg S., Golub J.S., Amit M., Itskovitz-Eldor J. and Langer R. Endothelial Cells Derived from Human Embryonic Stem Cells / Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2002. – Vol. 99, No. 7, P. 4391-4396.

5. Чоп'як В.В, Господарський І.Я., Герасун Б.А. Клінічний алгоритм надання медичної допомоги хворим на поліклоновий (змішаний) кріоглобулінемічний синдром.- Методичні рекомендації МОЗ України, Київ, 2006. – 33 с.
6. Герасун Б.А., Голубовська О.А., Зінчук О.М., Шкурба А.В. та ін. Особливості діагностики і лікування хворих на хронічні вірусні гепатити В та С з ревматологічними проявами.- Методичні рекомендації МОЗ України, Київ, 2016.- 27 с.
7. Holubovska OA., Shkurba AV., Herasun OB., Vorozhbyt OV, Kopets RA., Hrytsko RY., Herasun VA. Intradermal Autoleukocyte Immunization-Personified Method of Cell Therapy // Journal of Immunology and Vaccination, 2016.-1;1-5.
8. Герасун Б.А., В.В. Чоп'як, О.Б. Ворожбит. Лечение аутоиммунных нарушений при хронических гепатитах В и С с помощью иммунизации аутолейкоцитами // Мир вирусных гепатитов. - Москва, 2006.-1.- С. 13-18.
9. Skurkovich S.V., Makhonova L.A., Reznichenko F.M., Chervonskiv G.I. Treatment of Children with Acute Leukemia by Passive Cyclic Immunization with Autoplasma and and Autoleukocvtes Operated During the Remission Period // blood, 1969.-33.- P.186-197.
10. Herasun B., Hrytsko R. Original treatment method of frequently recurrent chronic herpetic infection caused by herpes virus type 1 and type 2// Central European Journal of Immunology, 2012. – 37 (4). - 362-364.
11. Герасун О.Б. Перший досвід використання внутрішньошкірної імунізації неінактивованими автолейкоцитами як лікувальної вакцини хронічного гепатиту В// Гепатологія, 2015. -3. - С.30-40.
12. Герасун О.Б. Персоніфікований метод посилення ефективності протівірусної терапії хронічного гепатиту В // Гепатологія, 2018.- 4(42).- С. 12-19.
13. Патент RU 2286154. Способ лечения воспалительных заболеваний головного мозга / Шатров В.А., Можаяев С.В., Острейко О.В.
14. Патент України 103742. Застосування способу вакцинації автолейкоцитами як способу зменшення активності аутоімунного процесу відносно антигенів щитовидної залози / Герасун Б.А., Голубовська О.А., Грицко Р.Ю., Зінчук О.М., Шкурба А.В.
15. 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 Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery, 2014, 8(2): 140-145.
16. Герасун Б.А., Грицко Р.Ю., Герасун А.Б., Малинникова Е.Ю., Михайлов М.И. Вирусные гепатиты в схемах таблицях и рисунках // Руководство по проблеме вирусных гепатитов для врачей-интернов и слушателей ФПДО. Львов: Кварт, 2012.-122с., алл.
17. Герасун Б. Вірусний гепатит В НВ-вірусна інфекція//ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2009.-260 с.
18. Ворожбит О.Б. Динаміка інтенсивності втоми у хворих на ХГС після досягнення ними стійкої вірусологічної відповіді та її зв'язок з рівнем кріоглобулінів у сировотці крові // Гепатологія, 2018. - 4(42). - С. 63-69.
19. Maurizio Pompili, Marco Biolato, Luca Miele, Antonio Grieco. Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: A comprehensive literature review World // J Gastroenterol. , 2013: Nov 28; 19(44): 7867–7873.
20. Nathan D.M, Angus P.W, Gibson P.R. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. J Gastroenterol Hepatol., 2006, 21:1366–1371.
21. European Association for The Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol. 2009; 50: 227–242.
22. Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. N Engl J Med., 2013, 369:754–762.
23. Paul J. Anderson. Tumor necrosis factor inhibitors: Clinical implications of their different immunogenicity profiles. Semin Arthritis Rheum 2005; 34: 19–22.

24. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol.*, 2006, 21:1366–1371
25. 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.
26. Герасун Б.А., Зінчук О.М., Голубовська О.А., Герасун О.Б., Грицко Р.Ю., Задорожний А.М. Оригінальний спосіб впливу на рівень активності прозапального цитокіну фактора некрозу пухлин альфа // *Гепатологія*. – 2017. – №.2 – С. 18–25.
27. Zinchuk A., Herasun O., Zadorozhnyi A., Vorozhbyt O., Gerasun B // Influence of autoleukocyte vaccination on activity level of tumor necrosis factor alpha in patients with chronic hepatitis B // *Wiadomosci Lecarskie*, 2019,72: 31-34.
28. Kosinska A.D., Zhang E., Lu M., Roggendorf M. Hepatitis Research and Treatment. – Volume 2010, Article ID 817580, 17 pages.
29. Michel M.-L., Deng Q., Mancini-Bourgine M. Therapeutic vaccines and immune-based therapies for the treatment of chronic hepatitis B: Perspectives and challenges. Published Online: January 14, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.031>
30. Патент RU 2166961. Способ лечения вирусного гепатита В / Борисова В.Н., Мельников В.А., Притулина Ю.Г., Рычнев В.Е., Земсков А.М., Саломахин Г.Г., Буданов М.В., Яковлева И.М.
31. Герасун О.Б. Особливості специфічної імунної відповіді у хворих на хронічний гепатит В // *Гепатологія*, 2013.- 1.- С. 23–34.