

Новий метод лікування автоімунних процесів

Б.А. Герасун, Р.Ю. Грицко, О.Б. Герасун, Р.А. Коpecь

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті наведені дані власних досліджень щодо внутрішньошкірної імунізації інактивованими автолейкоцитами як персоналізованого методу клітинної терапії. Цей метод використовується для лікування автоімунних процесів та стимуляції противірусного імунітету. Отримані результати свідчать, що імунізація автолейкоцитами пригнічує автоімунні процеси, особливо ті, які характерні для хронічних вірусних гепатитів: синтез антинуклеарних антитіл, антитіл до тиреоглобуліну і тиреопероксидази, кріоглобулінів. Сповільнення антитіреоїдного імунного процесу знижує небезпеку розвитку тиреоїдиту. Внаслідок інгібування синтезу кріоглобулінів покращується холодостійкість; знижуються або зникають ознаки системного васкуліту, ниркової недостатності, нормалізуються показники сперматогенезу у чоловіків з ідіопатичною оліго- та азооспермією (кріоглобуліни 2-го та 3-го типів були виявлені у третини пацієнтів з ідіопатичною оліго- та азооспермією). Під впливом імунізації кількість сперматозоїдів зросла до 20 млн/мл у більшості хворих (85,71%), покращилася їхня рухливість та відсоток нормальних форм. Імунізація автолейкоцитами сприяла значному зниженню активності високого рівня прозапального цитокіну TNF- α у всіх обстежених хворих на псоріаз. Наявність вірусних компонентів у лейкоцитах дозволяє використовувати клітини в якості лікувальної вакцини. Це підтверджується ефективним лікуванням часто рецидивуючого герпесу – стабільну ремісію досягли у лікуванні 78,12% хворих. Ефективність терапії пояснюється впливом автореактивних клітин на активність лімфоцит-опосередкованої імунної відповіді, введені клітини викликають відповідь у вигляді вироблення лімфоцитів, які діють супресивним та цитотоксичним способом. Важливе значення має перехресна реакція шляхом часткової ідентичності антигенної будови. Навантаження лейкоцитів антигенами збудника також відіграє важливу роль у лікуванні рецидивуючого герпесу. **Ключові слова:** внутрішньошкірна імунізація автолейкоцитами, автоімунні процеси, кріоглобулінемія, антитіреоїдні процеси, ідіопатична олігозооспермія, TNF- α , хронічна рецидивуюча герпетична інфекція.

Імунізація автолейкоцитами може вважатися персоналізованим методом клітинної терапії. Відношення імунізаційного фактора до індивідуальних особливостей пацієнта є важливою умовою керування порушеннями імунологічної толерантності до власних антигенів. Таким чином, імунізація автолейкоцитами використовується для лікування різних автоімунних станів. У 1969 р. було рекомендовано застосовувати автолейкоцити для зменшення аутосенсібілізації до поверхневих антигенів лейкоцитів при лікуванні гострого лейкозу у дітей [1]. Особливо важливим є дослідження імунізації автолейкоцитами для лікування СНІДу. У зв'язку з припущенням, що автоімунний процес, метою якого є Т-хелпери, грає істотну роль у розвитку захворювання, були зроблені спроби досягти імунологічної толерантності за допомогою імунізації власними інактивованими лейкоцитами [2–4]. Методи цих досліджень були подібними, і результати виявилися аналогічними. Дослідники відзначили поліпшення показників імунітету, включаючи

збільшення кількості Т-хелперів. В одному дослідженні, на підставі отриманих результатів імунізації у 4000 хворих зазначається, що не тільки збільшується кількість Т-хелперів і покращується маса тіла, але також відбувається сероконверсія у деяких людей (вони стали ВІЛ-негативними). Пацієнти зі СНІДом переносили імунізацію автолейкоцитами добре, без ускладнень [5]. Хоча механізми позитивного впливу імунізації автолейкоцитами при СНІДі не були вивчені повністю, отримані результати вказують на перспективи подальшого проведення відповідних досліджень.

Імунізація автолейкоцитами, які отримані від пошкоджених клітин, рекомендується для лікування інших автоімунних станів. Таким чином, при розсіяному склерозі автореактивні лімфоцити виділяють із спинномозкової рідини, а при ревматоїдному артриті – з ураженого суглоба [6]. Проте для імуноної терапії інших автоімунних захворювань, наприклад, розсіяного склерозу або ревматоїдного артрити застосовують різні методи виготовлення вакцин із Т-клітин, призначених для інтенсифікації імунологічної толерантності до власних антигенів. Ці методи зазвичай означають культивування ізольованих лімфоцитів для збільшення їхньої кількості, часто з додаванням певного антигену до живильного середовища для забезпечення стійких антигенних властивостей [7–9].

Також можуть бути використані рецептори Т-лімфоцитів або їхні фрагменти. Вони викликають реакцію у вигляді розмноження лімфоцитів, які мають супресивну або цитотоксичну дію. Проте ця терапія має певні обмеження, оскільки вона малоефективна при захворюваннях з багатьма автореактивними рецепторами [6]. Крім того, способи виготовлення таких вакцин є складними і дорогими, що істотно обмежує їхнє застосування.

Мета дослідження: випробування внутрішньошкірної імунізації інактивованими автолейкоцитами в декількох напрямках: 1) для лікування автоімунних процесів, зокрема при позапечінкових проявах у хворих на хронічний вірусний гепатит С [10]; 2) для пригнічення синтезу кріоглобулінів у хворих з ідіопатичною олігозооспермією [11, 12]; 3) для зниження високої активності прозапальних цитокінів – TNF- α [13, 14]; 4) для використання автолімфоцитів, отриманих від пацієнтів з вірусною інфекцією, як лікувальної вакцини [15, 16].

Методика імунізації автолейкоцитами

Лейкоцити були виділені із преципітованої гепаринізованої венозної крові пацієнтів. З цієї метою забирали 40–50 мл венозної крові попередньо підігрітими шприцом (37°C), яка поміщалася у флакони з гепарином (Heparini-Richter) – 50 одиниць гепарину на 10 мл крові (обсяг залежав від кількості лейкоцитів в 1 мл крові). Потім кров розливали у пробірки по 10 мл та інкубували під кутом 45° у термостаті за температури 37° С протягом 90–140 хв. Плазму дуже ретельно відсмоктували для того щоб уникнути змішування; лейкоцити двічі промивали у 5 та 10-кратному об'ємі 0,9% розчином хлориду натрію шляхом центрифугування зі швидкістю 200 g. Суспензію автоклітин вводили в дозі 0,1 мл у 8–10 точок шкіри спини (між лопатками) за допомогою внутрішньошкірних ін'єкцій [10–12]. Лікування було узгоджене з місцевим етичним комітетом.

Таблиця 1

Зміна титру ANA у пацієнтів з гепатитом С, які отримували внутрішньошкірні ін'єкції автолейкоцитами

Число пацієнтів до лікування	Число пацієнтів після лікування (титри ANA)						
	0	1:20	1:40	1:80	1:160	1:1280	Усього
1:80	34	2	1	0	0	0	37
1:160 – 1:320	1	39	52	15	1	0	108
>1:640	0	1	8	6	5	1	21

Таблиця 2

Ефективність одноразової імунізації автолейкоцитами для зменшення концентрації антитіл до антигенів ЩЗ у хворих із гепатитом С

Відсоток концентрації антитіл	Число пацієнтів із концентрацією антитіл до			
	тиреопероксидази		тиреоглобуліну	
	Абс. число	%	Абс. число	%
0%	7	25,0	5	17,9
30-50%	12	42,9	14	50,0
>50	9	32,1	9	32,1

Таблиця 3

Ефективність одноразової імунізації автолейкоцитами для зменшити концентрації антитіл до антигенів ЩЗ у хворих із вірусним гепатитом С, які використовують протівірусне лікування

Відсоток концентрації антитіл	Число пацієнтів із концентрацією антитіл до			
	тиреопероксидази		тиреоглобуліну	
	Абс. число	%	Абс. число	%
30-50%	18	81,8	18	81,8
>50	4	18,2	4	18,2

Лікування автоімунних процесів у хворих на хронічний вірусний гепатит

Хронічний гепатит С, як відомо, супроводжується різними автоімунними процесами. У патогенезі автоімунних реакцій при хронічному вірусному гепатиті важлива роль належить тропізму HCV до лімфоцитів. Також важливим є те, що вбудовування вірусних антигенів в поверхню клітинних мембран призводить до їхніх змін і формування комбінованих антигенів з властивостями автоантигенів. Крім того, лімфотропна властивість HCV виявляється шляхом стимуляції та активації В-лімфоцитів, що призводить до полі- і моноклональної проліферації в кістковому мозку та печінці. Синтез цими клітинами широкого спектру антитіл, зокрема моноклонального ревматоїдного фактора, є основою для розвитку криоглобулінемій. Змішана криоглобулінемія виявляється майже у половини пацієнтів з хронічним гепатитом С, а РНК вірусу гепатиту С є у більшості пацієнтів з криоглобулінемічним мезангіокапілярним гломерулонефритом і системним васкулітом з пурпурою і нефропатією [17–20].

Лікування хворих з хронічним гепатитом С та автоімунними процесами, особливо криоглобулінемією, мало розроблені. Як правило, особливо при системних васкулітах, використовують глюкокортикостероїди і цитостатики, які часто мають несприятливі наслідки або протипоказані пацієнтам з інтенсивною вірусною реплікацією. Ця стаття висвітлює новий підхід до терапії таких хворих за допомогою внутрішньошкірної імунізації автолейкоцитами (наша перша доповідь на цю тему була зроблена у 2000 р.) [21].

Вплив на автоімунні процеси оцінювали за різними показниками, зокрема, відповідно до кількості антинуклеарних антитіл (ANA) у пацієнтів з хронічним гепатитом С, з одним генотипом вірусу гепатиту С (ступінь фіброзу 1–2). Загалом були імунізовані 166 пацієнтів з ANA у титрі 1–80 і вище. Вік пацієнтів становив 18–65 років, серед них 95 (57,22%) жінок, 71 (42,78%) чоловік. Пацієнтам не проводили протівірусну

терапію, а також не призначали ліки, які можуть впливати на автоімунні процеси. ANA визначали до і через 10–12 днів після імунізації, далі – через 1–2 місяці. Було встановлено, що кількість антитіл в сироватці крові значно знизилася в обстежених пацієнтів у результаті імунізації (табл. 1).

Вплив на автоімунні процеси оцінювали багатьма факторами [22], зокрема, відповідно до титру ANA. Було встановлено, що після імунізації автолейкоцитами у більшості хворих вміст ANA у сироватці крові знизився, тільки в одній пацієнтки імунізація автолейкоцитами виявилася неефективною (див. табл. 1).

Аналогічні результати були отримані щодо інших показників автоімунного процесу. Згідно з даними літератури антитиреоїдні антитіла виявляють у 15–40% пацієнтів з хронічним гепатитом С. Не дивлячись на підвищений рівень антитіл до автоантигенів щитоподібної залози (ЩЗ), він не є причиною для діагностики порушень її функції, це лише свідчення аутоімунного процесу, який може в подальшому призвести до розвитку тиреоїдиту. Особливо небезпечно збільшення антитіл до антигенів ЩЗ у пацієнтів з хронічним гепатитом С, які отримують терапію інтерферонами, оскільки вони підсилюють автоімунні процеси [23, 24].

Шляхи зниження активності клітинного і гуморального імунітету по відношенню до антигенів ЩЗ у пацієнтів без ознак тиреоїдиту фактично не розроблені. Таким чином, використовується лише моніторинг по відношенню до пацієнтів, у яких підвищений рівень антитіл до тиреопероксидази і тиреоглобуліну та відсутні ознаки порушення функції ЩЗ. Але отримані дані свідчать про те, що імунізація автолейкоцитами має позитивний вплив на цей автоімунний процес (табл. 2). Дослідження проводили в двох групах: у пацієнтів без хронічного вірусного гепатиту С (1-а група – 28 хворих: 23 жінки, 5 чоловіків; вік 18–55 років) і у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С (2-а група – 22 пацієнти: 18 жінок, 4 чоловіки; вік 18–55 років).

Інші методи терапії для пригнічення автоімунних процесів не використовували.

З даних табл. 2 видно, що після одноразової імунізації автолейкоцитами концентрація антитіл до тиреоглобуліну і тиреопероксидази зменшилася у всіх пацієнтів, а нормалізація показників спостерігалася у 25% хворих.

Результати зниження автоімунного процесу у хворих з хронічним гепатитом С під час протівірусної терапії інтерферонами значно відрізнялися від результатів у пацієнтів 1-ї групи – ефективність інгібування автоімунного процесу була значно нижчою (табл. 3). Проте зниження рівня антитіл до тиреопероксидази і тиреоглобуліну спостерігали у 100% пацієнтів [25, 26].

Таким чином, запропонований метод дозволяє зменшити загрозу розвитку автоімунного тиреоїдиту навіть у пацієнтів, що отримують терапію інтерфероном, який часто підсилює автоімунні процеси.

Метод також виявився ефективним при лікуванні інших автоімунних процесів, зокрема при кріоглобулінемії. Кількість кріоглобулінів 2-го і 3-го типів зменшилася на 40% у більшості пацієнтів (280 з 310 – 90,32%) після одноразової імунізації через 10–12 днів. Ефективність процедури відповідно до коментарів пацієнтів (покращення загального стану, стійкість до холоду тощо) сягає 90%. Стабільність отриманого ефекту мала індивідуальний характер і коливалася від декількох тижнів до 1 року і більше. У деяких пацієнтів, особливо в період протівірусної терапії, імунізація автолейкоцитами проводилася неодноразово, в залежності від особливостей клінічного перебігу та тривалості отриманого результату.

Щодо впливу на перебіг системного кріоглобулінемічного васкуліту, ефективність терапії залежить від тяжкості захворювання. Нам не вдалося врятувати життя пацієнта з важким некротичним геморагічним васкулітом (більше 15% ушкодженої шкіри) та негоджкінською лімфомою. У пацієнтів з більш легким перебігом васкуліту, особливо в разі перенесеної інфекції, ефективність лікування становила майже 90% [27–28]. Найкращий ефект був досягнутий у пацієнтів з помірними ознаками васкуліту: пурпура, артралгії, первинні прояви сенсорної невропатії.

Терапія виявилася менш ефективна у хворих з важким пошкодженням нирок (кріоглобулінемічний мезангіокапілярний гломерулонефрит), хоча кількість кріоглобулінів у крові цих пацієнтів також знизилася.

Слід звернути увагу на запропонований метод лікування кріоглобулінемії особливо у пацієнтів з хронічним гепатитом С, тому що лікування даного синдрому не було достатньо розроблене. Ускладнення пов'язано з багатьма факторами; серед них мають важливе значення наступні:

- 1) поліморфізм клінічних проявів, викликаних одночасним ушкодженням різних органів і систем;
- 2) наявність інших, окрім кріоглобулінемії, автоімунних процесів, які часто зустрічаються у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом;
- 3) вірусне пошкодження печінки, що призводить до порушення обмінних процесів і обмеження використання лікарських засобів;
- 4) недостатня ефективність етіотропної (протівірусної) терапії інтерферонами, яка також сприяє погіршенню автоімунної патології.

Слід зазначити, що усі ці умови мають патогенетичний зв'язок, який не завжди береться до уваги.

Загальноприйнятій схемі лікування кріоглобулінемії у хворих на вірусний гепатит не існує. Протівірусна терапія вважається ефективним методом лікування кріоглобулінемії, оскільки вірус гепатиту є пусковим фактором у формуванні патологічних білків холодового шоку. Проте у деяких хворих кріоглобулінемія залишається після досягнення стійкої відповіді на протівірусну терапію.

Зменшення кількості кріоглобулінів позитивно впливає на стан здоров'я пацієнтів з хронічним гепатитом С. Таким чином, випадіння волосся, викликане терапією інтерферонами, ознаки артралгії, депресії зменшуються або зникають у деяких пацієнтів.

Згідно з нашими результатами, наявність кріоглобулінів у сироватці крові також може бути причиною ідіопатичної оліго- і азооспермії [11, 12] (на жаль, виявлення кріоглобулінів не входить в алгоритм обстеження цих хворих). За нашими даними, зниження синтезу кріоглобулінів покращує показники спермограми. Таким чином, серед 55 обстежених чоловіків з ідіопатичною оліго- та астенозооспермією кріоглобуліни (як правий 2-го і 3-го типів, 1-го типу лише в одній особі) були виявлені у 19 чоловіків (34,55%).

У пацієнтів, яким було застосовано імунізацію автолейкоцитами, спостерігалася покращення показників сперматогенезу. У 12 (85,71%) чоловіків з 14, у яких відбулося зниження концентрації кріоглобулінів на 65–100%, кількість сперматозоїдів збільшилася до 20 млн/мл і більше [11, 12].

Було також встановлено позитивний вплив внутрішньошкірної імунізації інактивованими автолейкоцитами на перебіг автоімунного гепатиту (АІГ). Цей метод був застосований для лікування 12 пацієнтів, для яких основна стандартна схема імуносупресії виявилася неефективною або була протипоказана. У результаті імунізації автолейкоцитами стан 10 пацієнтів значно покращився, спостерігалася ремісія, а у 4 з них вона залишалася стійкою. У 2 хворих ремісії не відбулося, але спостерігалася покращення психоемоційного стану [29].

Позитивні результати імунізації автолейкоцитами пацієнтів із системним васкулітом та іншими автоімунними процесами дозволяють говорити про вплив даного методу на стан прозапальних цитокінів. Це стало основою для випробування імунізації автолейкоцитами для зниження високого рівня ФНП у сироватці крові. Група хворих на псоріаз з високим рівнем даного цитокіну була відібрана для дослідження можливого впливу імунізації на синтез TNF. До складу групи увійшли 24 пацієнти у віці 18–58 років [14]. Особливості клінічної картини псоріазу до уваги не брали; були відібрані пацієнти тільки з високим рівнем TNF- α .

Зниження TNF- α відбулося у всіх пацієнтів (100%). У більшості з них (16 з 24 – 66,7%) рівень прозапальних цитокінів після імунізації нормалізувався. Проте у деяких пацієнтів, незважаючи на значну редукцію TNF- α , його вміст був як і раніше високий. У таких випадках була проведена повторна імунізація. У більшості пацієнтів з низьким рівнем TNF- α (6 з 9) імунізація автолейкоцитами не впливала на його синтез, проте, у 3 пацієнтів відбулося помірне збільшення його вмісту [14]. Це дозволяє припустити, що вплив внутрішньошкірної імунізації автолейкоцитами на синтез TNF- α може залежати від стану імунокомпетентних клітин і кореляції регуляторних цитокінів (прозапальних і протизапальних) у крові пацієнта.

Імунізація автолейкоцитами як засіб лікування хронічних, часто рецидивуючих герпесвірусних інфекцій

Розмноження вірусу простого герпесу відбувається в поліморфно-ядерних лейкоцитах і моноцитах [30, 31], тому автотітини крові можуть бути використані в якості вірусомісного матеріалу.

Проводили імунізацію хворих з часто рецидивуючим герпесом, який не піддавався впливу комбінованої протівірусної та імуномодулювальної терапії. Імунізація автолейкоцитами була розпочата не раніше, ніж через 3 міс після припинення протівірусної терапії. Протівірусні та імуномодулювальні препарати не використовувалися під час імунізації та моніторингу періодів. Імунізація хворих з часто рецидивую-

чим герпесом, який не піддавався комбінованій противірусній терапії та імуномодуляції, проводили на 5–7-й день після тимчасового припинення процесу. Клінічні спостереження протягом 3 років показали, що 22 пацієнти (від 32 – 68,75%) мали стійку ремісію (до 3 років – період моніторингу). Один-два рецидиви спостерігалися протягом 1–3 міс після імунізації у 3 (9,37%) хворих, але в легкій формі, рецидиви не відбувалися після повторної імунізації. Таким чином, тривала ремісія була досягнута в 78,12% (68,75% + 9,37%) хворих. У 4 (12,5%) пацієнтів частота рецидивів зменшилася, але тривала ремісія не була досягнута.

Ефективність імунізації автолейкоцитами ще до кінця не вивчена. Це можна пояснити комплексним впливом автореактивних клітин на механізми імунної відповіді. Т-лімфоцити, як відомо, є пасивними чинниками передачі автоімунних захворювань. Наявність чинника передачі в лімфоцитах робить таку імунізацію аналогічною до вакцинації для профілактики інфекційних захворювань. Таким чином, у випадку внутрішньої ін'єкції, автореактивні клітини можуть спровокувати стан активності клітинної лімфоцит-опосередкованої імунної відповіді шляхом розмноження цитотоксичних лейкоцитів. Процес регуляції імунної відповіді системою Джерна ідіотип–антиідіотип також має важливе значення, що підтверджується збільшенням антиідіотипічних антитіл у сироватці крові пацієнта після імунізації лейкоцитами. Також може бути використаний ще один механізм: активація CD3+, CD8+, CD25+-лімфоцитів, а також CD3+, CD8+, CD28+-лімфоцитів, одночасно з блокадою Fc-рецепторів і глікопротеїну, рецепторів лектинів на поверхні В-лімфоцитів [6]. Установлено, що імунізація лімфоцитами викликає не тільки Т-клітинні, а й В-клітинні реакції, сприяючи тим самим синтезу антитіл, які впливають на пригнічення автореактивних клонів Т-клітин. Крім того, вважається, що імунізація лейкоцитами призводить до утворення CD4+ Т-клітин, продукцію прозапальних цитокинів IL-4 та IL-8, які сприяють гальмуванню автоімунного процесу [32–34].

Визначено здатність імунізації автолейкоцитами пригнічувати надлишковий синтез прозапального цитокіна TNF- α , який також має важливе клінічне значення. Теоретично, це пов'язано зі збільшенням рівня Th2 і, відповідно, нормалізації співвідношення Th1/Th2. Проте це вимагає подальшого спеціального дослідження.

Відомо, що клітини, виділені з тканин організму, які піддаються навіть найпростішим, нетравматичним маніпуляціям, стають чужорідними для організму. Швидше за все це можна пояснити посиленням імунологічної реакції, можливо, шляхом активації неспецифічних факторів імунітету (системи комплементу, макрофагів тощо). Також мають важливе значення перехресні реакції через часткову ідентичність антигенних структур.

У всякому разі, швидке зниження концентрації антитіл можна пояснити тільки їхньою взаємодією з клітинами імунітету. Це підтверджується також дослідженнями *in vitro*, а саме реакцією ANA з лейкоцитами; для виявлення деяких інших автоантитіл, є можливим використання як субстрату нейтрофільних гранулоцитів, фіксованих етанолом. Проте віддалені результати лікування не можуть бути пояснені взаємодією з антитілами. У деяких пацієнтів, які демонстрували швидку й ефективну реакцію, зникли не тільки ознаки васкуліту шкіри, а й зменшилася «давня» пігментація шкіри. Це важко пояснити впливом на імунну систему. Відомо, що невелика кількість стовбурових клітин знаходиться у периферійній крові. Однак у разі їхнього внутрішньошкірного уведення разом із лімфоцитами виникає вплив цих клітин на регенерацію шкіри. Це відбувається ймовірно тому, що відновлення шкіри, не може бути пояснено іншими

факторами. Також має важливе значення рівень навантаження лейкоцитів антигенами збудника захворювання. Імунізація лейкоцитами, які містять вірус і його антигени, може посилювати вірусологічне навантаження. Це підтверджується ефективністю лікування часто рецидивуючого хронічного герпесу. Вплив вірусного навантаження на перебіг інших захворювань вимагає подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ

Внутрішньошкірна імунізація інактивованими автолейкоцитами знижує активність різних автоімунних процесів, зокрема, до білків щитоподібної залози, пригнічує синтез криоглобулінів, сприяє покращенню показників спермограми у деяких пацієнтів з ідіопатичним порушенням сперматогенезу. Імунізація автолейкоцитами викликає позитивний вплив на перебіг автоімунного гепатиту, сприяє зменшенню позаклітинних проявів хронічного гепатиту С, навіть у пацієнтів під час противірусної терапії.

Внутрішньошкірна імунізація автолейкоцитами позитивно впливає на перебіг часто рецидивуючого герпесу 1-го та 2-го типів. Доцільність запровадження такої імунізації в якості лікувальної вакцини при інших вірусних інфекціях вимагає подальшого вивчення.

За нашими даними внутрішньошкірна імунізація автолейкоцитами пригнічує надлишковий синтез прозапального цитокіна TNF- α . Таким чином, доцільно вивчити можливість впровадження імунізації автолейкоцитами для лікування таких захворювань, як псоріаз і ревматоїдний артрит.

Новый метод лечения аутоиммунных процессов Б.А. Герасун, Р.Ю. Грицко, А.Б. Герасун, Р.А. Колец

В статье приведены данные собственных исследований по внутрикожной иммунизации инактивированными аутолейкоцитами как персонализированного метода клеточной терапии. Этот метод используется для лечения аутоиммунных процессов и стимуляции противовирусного иммунитета. Полученные результаты свидетельствуют, что иммунизация аутолейкоцитами подавляет аутоиммунные процессы, особенно те, которые характерны для хронических вирусных гепатитов: синтез антиядерных антител, антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, криоглобулинов. Замедление антииреоидного иммунного процесса снижает опасность развития тиреоидита. Вследствие ингибирования синтеза криоглобулинов улучшается холодостойкость; снижаются или исчезают признаки системного васкулита, почечной недостаточности, нормализуются показатели сперматогенеза у мужчин с идиопатической олиго- и азооспермией (криоглобулины 2-го и 3-го типов были обнаружены у трети пациентов с идиопатической олиго- и азооспермией). Под влиянием иммунизации количество сперматозоидов увеличилось до 20 млн/мл у большинства больных (85,71%), улучшилась их подвижность и процент нормальных форм. Иммунизация аутолейкоцитами способствовала значительному снижению активности высокого уровня провоспалительных цитокинов TNF- α у всех обследованных больных псориазом. Наличие вирусных компонентов в лейкоцитах позволяет использовать клетки в качестве лечебной вакцины. Это подтверждается эффективным лечением часто рецидивирующего герпеса – стабильную ремиссию достигли в лечении 78,12% больных. Эффективность терапии объясняется влиянием аутореактивных клеток на активность лимфоцит-опосредованного иммунного ответа, введенные клетки вызывают ответ в виде выработки лимфоцитов, которые действуют супрессивным и цитотоксическим способом. Большое значение имеет перекрестная реакция путем частичной идентичности антигенного строения. Нагрузка лейкоцитов антигенами возбудителя также играет важную роль в лечении рецидивирующего герпеса.

Ключевые слова: *внутрикожная иммунизация аутолейкоцитами, аутоиммунные процессы, криоглобулинемия, антииреоидные процессы, идиопатическая олигозооспермия, TNF- α , хроническая рецидивирующая герпетическая инфекция.*

New method for the treatment autoimmune process
B.A. Herasun, R.Y. Hrytsko, O.B. Herasun, B.A. Kopec

The article is a review of our own investigation on intradermal immunization with inactivated autoleukocytes as a personified method of cell therapy. The method is used for treatment of autoimmune processes and stimulation of antiviral immunity. The obtained results prove that autoleukocyte immunization inhibits autoimmune processes, particularly the ones typical for chronic viral hepatitis: synthesis of antinuclear antibodies, antibodies to thyroglobulin and thyroperoxidase, cryoglobulins is reduced. Slowing of anti-thyroid immune process decreases threat of thyroiditis development. Cold tolerance improves; signs of systemic vasculitis, kidney insufficiency weaken or disappear, spermatogenesis indices become normal in men with idiopathic oligo- and azoospermia due to inhibition of synthesis of cryoglobulins. Thus, cryoglobulins of the 2nd and 3rd types were detected in a third of patients with idiopathic oligo- and azoospermia. Under the influence of immu-

nization amount of spermatozoa increased to 20 mln/ml in most patients (85.71%), their motility and percentage of normal shapes improved. Autoleukocyte immunization promoted a significant decrease in high activity level of pro-inflammatory TNF-alpha cytokine in all examined patients with psoriasis. Presence of viral components in leukocytes enables to use cells as a curative vaccine. It is confirmed by treatment efficacy of frequently recurrent herpes – stable remission was achieved in 78.12% of patients. Efficacy of treatment is explained by the influence of autoreactive cells on activity of lymphocyte-mediated immune response, injected cells provoke a response in the form of lymphocyte generation, which acts on them in a suppressive and cytotoxic way. Cross reaction by means of partial identity of antigenic structures is also important. Load of leukocytes with antigens of disease-causing agent is also important for the treatment of recurrent herpes.

Key words: *intradermal autoleukocyte immunization, autoimmune processes, cryoglobulinemia, anti-thyroid process, idiopathic oligozoospermia, TNF-alpha, recurrent chronic herpes infection.*

Сведения об авторах

- Герасун Борис Абрамович** – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 54
Грицко Роман Юлианович – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 54; тел.: (067) 701-05-56. E-mail: grj3@3g.ua
Герасун Александр Борисович – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 54
Копец Роман Андреевич – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 54

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Skurkovich S.V., Makhonova L.A., Reznichenko F.M., Chervonskiy G.I. Treatment of Children with Acute Leukemia by Passive Cyclic Immunization with Autoplasma and Autoleukocytes Operated During the Remission Period / Blood. 1969; 33: 186–197.
- Zagury D., Leonard R., Fouchard M., Reveil B., Bernard J., Ittele D., Cattani A, Zirimwabagabo J.L, Kalumbu M., Justin W. Immunization against AIDS in humans. Nature 1987; 326: 249–250.
- Picard O., Giral P., Defer M.C., Fouchard M., Morel M., Meyohas M.C., Lebas J., Imbert J.C., Frottier J., Salaun J.J., et al. AIDS vaccine therapy: phase I trial. Lancet 1990; 336: 179–184.
- Abalaka J.O.A. Attempts to cure and prevent HIV/AIDS in central Nigeria between 1997 and 2002: Opening a way to a vaccine-based solution to the problem. Vaccine 2004; 22: 3819–3828.
- Ngu V.A., Ambe F. Effective vaccines against and immunotherapy of the HIV: a preliminary report (1). J Cameroon Acad Sci 2001; 1: 2–8.
- Golab J., Jakobisiak M., Lasek W., Stoklosa T. Immunologia. Warszawa, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2007.
- Mor F., Cohen I.R. Experimental aspects of T cell vaccination. Clin. Exp. Rheumatol. 1993. Suppl.8: 55–57.
- Correale J., Lund B., McMillan M. T cell vaccination in secondary progressive multiple sclerosis. J.Neuroimmunol. 2000. 107: 130–139.
- Paltsev M.A. Molecular medicine: achievements and perspectives. Act speech. Moscow (RF). Medicine. 2009.
- Герасун Б.А., Чопьяк В.В., Ворожбит О.Б. Лечение аутоиммунных нарушений при хронических гепатитах В и С с помощью иммунизации аутолейкоцитами // Мир вирусных гепатитов. – М., 2006. – № 1. – С. 13–18.
- Герасун Б.А., Копец Р.А. Патент України на винахід 97461. Застосування способу вакцинації аутолейкоцитами як способу лікування oligo- та астенозооспермії; опубл. 10.02.2012
- Gerasun B.A., Kopets R.A., Hrytsko R.Yu., Gerasun O.B. Correction of fertility disorders in patients with cryoglobulinemia. Central European Journal of Urology. 2013. 3: 316–319.
- Герасун Б.А. Патент України на корисну модель № 97493. Застосування способу вакцинації аутолейкоцитами як способу пригнічення синтезу прозапального цитокіну фактора некрозу пухлин альфа у хворих на псоріаз; опубл. 10.03.2015
- 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: 345–348.
- 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. 37: 362–364.
- 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.
- Ferri C., Sebastiani M, Giuggioli D. et al. Mixed cryoglobulinemia: demographik, clinical and strolodical features and survival in 231 patients. Semin Arthritis Rheum. 2004. 33: 355–374.
- Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. Orphanet J. Dis. 2008; 3: 25–36.
- Lamprecht P., Gutzeit O., Csemok E. et al. Prevalence of ANCA in mixed cryoglobulinemia and chronic hepatitis C virus infection. Clin. Exp. Rheumatol. 2003. 21: 89–94.
- Cacoub P., Delluc A., Saadoun D. et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? Ann Rheum Dis. 2008. 67: 283–287.
- Herasun B.A., Danyleichenko V.V. New Strategy of treatment of chronic autoimmune inflammation of the liver. III congress of Polish hepatological committee 2000. Warsaw.
- Герасун Б.А., Андрейчин М.А., Ворожбит О.Б., Грицко Р.Ю., Копець Р.А., Герасун О.Б. Застосування лейкоцитів у клітинній терапії // Гепатологія. – 2012. – № 2. – С. 4–17.
- Tomer Y., Blackard J.T., Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007. 36: 1051–1066.
- Зінчук О.М. Ураження щитовидної залози у хворих на хронічний гепатит С на тлі протівірусної терапії: діагностика та лікування // Гепатологія. – 2013. – № 1 (19). – С. 18–25.
- Gerasun B.A., Holubovska O.A., Hrytsko R.Yu., Zinchuk A.N., Shkurba A.V. Possibility of decrease in overproduction of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C without impairment of thyroid function. Hepatologia. 2013; 2: 22–30.
- Герасун Б.А., Голубовская О.А., Грицко Р.Ю., Зінчук А.Н., Шкурба А.В. Новый метод иммунотерапии порушеної толерантності до антигенів щитовидної залози у хворих на вірусний гепатит С // Гепатологія. – 2013. – № 2. – С. 22–30.
- Герасун Б.А., Грицко Р.Ю., Герасун О.Б., Малиникова Е.Ю., Михайлов М.И. Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках. – Львов, 2012. – 122 с.
- Зубач О.О., Рчняк Т.Г., Камінська І.В. Успішне лікування криоглобулінемічного васкуліту у хворій на хронічний гепатит С. Клінічне спостереження // Гепатологія – 2009. – № 3. – С. 87–90.
- Ворожбит О.Б., Грицко Р.Ю., Герасун О.Б. Базові схеми та нові підходи до терапії аутоімунного гепатиту // Гепатологія – 2009. – № 2. – С. 16–32.
- Шубладзе А.К., Маевская Т.М. Герпес. – М.: Медицина, 1971. – 239 с.
- Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций. – М.: СПб. – 2004. – 168 с.
- Vandenbark A.A. TCR peptide vaccination in multiple sclerosis: Boosting a deficient regulatory network that may involve TCRspecific CD4+CD25+ Treg cells. Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy. 2005. 4: 85–94.
- Correale J., Farez M., Gilmore W. Vaccines for multiple sclerosis. CNS Drugs 2008, 22(3), 175–198.
- Honda A., Ametani A., Matsumoto T., Iwaya A., Kano H. et al. Vaccination with an immunodominant peptide of bovine type II collagen induces an anti-TCR response, and modulates the onset and severity of collagen-induced arthritis. Int. Immunol. 2004. 16: 737–745.

Статья поступила в редакцию 21.03.2016