

ВПЛИВ ЗАМІСНОЇ ТРАНСФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ НА ІМУННИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ГЕМОФІЛІЮ, УСКЛАДНЕНУ ІНГІБІТОРОМ

О.В. Стасишин

Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України», Львів

Резюме. Представлені результати проведеного дослідження показників клітинного та гуморального імунітету у 33 хворих на гемофілію, ускладнену інгібітором (гемофілія А — 29, гемофілія В — 3, гемофілія А+В — 1) до початку і після закінчення лікування. Імунні порушення у хворих на гемофілію з інгібітором характеризуються зниженням вмісту Т- та В-лімфоцитів, Т-хелперів та Т-супресорів/цитотоксичних клітин, співвідношення Т-хелпери/Т-супресори, посиленням активації лімфоцитів та антитілогенезу, підвищенням концентрації IgG, IgM, ЦИК. Виявлено залежність характеру зміни імунологічних показників від інтенсивності (дозы) та тривалості замісної трансфузійної терапії препаратами плазми.

Ключові слова: гемофілія, інгібітор, фактори згортання VIII (IX), імунологічні розлади, замісна трансфузійна терапія.

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ НА ИММУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ИНГИБИТОРОМ

А.В. Стасишин

Резюме. Представлены результаты исследования показателей клеточного и гуморального иммунитета у 33 больных гемофилией, осложненной ингибитором (гемофилия А — 29, гемофилия В — 3, гемофилия А+В — 1) до и после лечения. Иммунные нарушения у больных гемофилией с ингибитором характеризуются уменьшением количества Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров/цитотоксических клеток, соотношения Т-хелпери/Т-супрессоры, усилением активации лимфоцитов и антителогенеза, повышением концентрации IgG, IgM, ЦИК. Выявлена зависимость характера изменений иммунологических показателей от интенсивности (дозы) и длительности заместительной трансфузионной терапии препаратами плазмы.

Ключевые слова: гемофилия, ингибитор, факторы свертывания VIII (IX), иммунные нарушения, заместительная трансфузионная терапия.

THE INFLUENCE OF THE SUBSTITUTION TRANSFUSION THERAPY ON THE IMMUNE STATUS OF HAEMOPHILIA PATIENTS WITH INHIBITOR

O.V. Stasyshyn

Summary. The results of clinical study and complex immunology tests were analyzed in 33 haemophilia patients with inhibitor (haemophilia A — 29 pts, haemophilia B — 3 pts, haemophilia A+B — 1 pt) before and after treatment. Immune disorders in haemophilia patients with inhibitors were characterized by the decrease of T- and B- lymphocytes, T-helpers and T-suppressors and T-helpers/T-suppressors ratio, the increased activation of lymphocytes and antibody-genesis, the increased level of IgG, IgA and circulating immune complexes. The character of immune disorders was depended from intense (doses) and duration of transfusion therapy.

Key words: haemophilia, inhibitor, factor VIII(IX), immune disorders, transfusion therapy.

Адреса для листування:

Стасишин О.В.

79044, Львів, вул. генерала Чупринки, 45

Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України

E-mail ostasyshyn@ukr.net

ВСТУП

Успіхи, досягнуті у лікуванні гемофілії за останні десятиліття, в основному, пов'язані із розвитком замісної трансфузійної терапії [1–3]. Незважаючи на появу нових високоочищених та відносно безпечних препаратів факторів зсідання, викликають занепокоєння ускладнення, обумовлені їх застосуванням. В наш час найбільш значимим та тяжким до подолання ускладненням є розвиток резистентності до замісної терапії внаслідок появи імунних інгібіторів до факторів зсідання крові. За даними різних авторів інгібітор виникає у 15–35 % хворих на гемофілію А та у 3–5% хворих на гемофілію В [3, 4].

Імунні розлади у хворих на гемофілію найчастіше пов'язують із застосуванням у цих хворих протягом всього життя препаратів, виготовлених з плазми крові. Одним із коагулологічних і клінічних проявів цих розладів є виникнення інгібіторних антитіл. Проте, імунні механізми, які лежать в основі цього процесу вивчено ще недостатньо.

Оскільки утворення імунного інгібітору прийнято вважати ускладненням замісної трансфузійної терапії препаратами, які містять дефіцитні фактори зсідання VIII(IX), метою нашого дослідження було вивчення особливостей імунологічних розладів у хворих на гемофілію з інгібітором

залежно від інтенсивності (доза) та тривалості лікування препаратами плазми.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження були 33 хворих на гемофілію, ускладнену інгібітором (гемофілія А — 29 хворих, гемофілія В — 3 хворих, гемофілія А+В — 1 хворий), віком від 10 до 65 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні хірургічної допомоги хворим на гемофілію на базі 5 комунальної клінічної лікарні Львова або спостерігалися в диспансерно-методичному відділенні гемофілії та коагулопатій ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України», Львів.

Контрольна група складалася із 20 здорових осіб середнього віку та різної статі (донорів крові Львівської ОСПК).

У всіх хворих проводили анамнестичне, загальноклінічне, лабораторне, зокрема коагулологічне дослідження. В анамнезі та при клінічному обстеженні акцентували увагу на протікання геморагічного діатезу, частоту геморагічних кризів, локалізацію кровотеч і крововиливів, характер замісної терапії, види препаратів, які застосовувалися, наявність резистентності до замісної терапії препаратами плазми. Коагулологічне дослідження включало: скринінгові тести для загальної оцінки функціонального стану системи гемостазу (протромбіновий час (ПЧ), активованій парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ), тромбіновий час (ТЧ), кількісне визначення дефіцитних факторів VIII та IX. Титр інгібітора до факторів VIII та IX визначали в Бетезда одиницях. [5,6] дефіцит фактору IX (гемофілія В).

Для оцінки імунного статусу досліджували загальну кількість лімфоцитів, основні популяції і субпопуляції лімфоцитів за експресією поверхневих маркерів методом непрямой мембранної імунофлюорисценції з використанням моноклональних антитіл до антигенів Т-лімфоцитів (CD 5, CD 4, CD 8); В-лімфоцитів (HLA-DR, CD 22), активованих клітин (CD 38), моноцитів (CD 14) та НК-клітин (CD 16). Як вторинні антитіла застосовували ФІТЦ-помічені F(ab)2-фрагменти антитіл до імуноглобулінів (Ig) білої миші. Досліджували концентрацію сироваткових імуноглобулінів (Ig) класів G, A, M методом радіальної імунодифузії, вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові осадженням 3,5% розчинном поліетиленгліколю-6000 [7].

Імунологічне дослідження у хворих проводилося: до початку замісної трансфузійної терапії і після її закінчення

Замісну трансфузійну терапію при гемофілії А проводили ліофілізованим кріопреципітатом (КП) вітчизняного виробництва (Львівської, Рівненської, Кримської, Тернопільської, Одеської та ін. ОСПК) та високого ступеню очищення двічі вірусінактивованими препаратами фактора VIII Koate — DVI (Bayer, США) та Immunate (Бакстер,

США). Доза препарату та тривалість курсу лікування встановлювалася індивідуально залежно від характеру геморагічного ускладнення, чи об'єму оперативного втручання.

При гемофілії В замісна трансфузійна терапія включала свіжозаморожену плазму та концентрат фактора IX Immupine (Бакстер, США)

Результати досліджень аналізували стандартними статистичними методами.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Залежно від інтенсивності трансфузійної терапії препаратами плазми виділено дві групи хворих на гемофілію з інгібітором до дефіцитного фактора. В I групу включено 16 хворих, які отримували терапію антигемофілії препаратами на протязі 4–14 днів в загальній дозі $4112,3 \pm 545,7$ од. фактора VIII/IX, тобто $61,8 \pm 7,4$ од. фактора VIII/IX/кг. Групу II склали 17 хворих, які отримували терапію більше, ніж 14 днів (15–60 днів) в загальній дозі $28524,4 \pm 3548,2$ од. фактора VIII/IX, тобто $455,2 \pm 52,8$ од. фактора VIII/IX/кг. Як контрольну використовували групу хворих з виявленим інгібітором до початку проведення замісної терапії.

Результати дослідження популяції лімфоцитів периферичної крові у вказаних пацієнтів представлено в таблиці.

Абсолютна кількість лімфоцитів у всіх обстежених хворих на інгібіторну форму гемофілії відповідає показникам у здорових осіб, хоча і має тенденцію до зниження ($p > 0,05$).

Відносна та абсолютна кількість Т-лімфоцитів, які експресують CD 5, в I та II групах хворих вірогідно менша від норми. Зі збільшенням дози препаратів плазми (II група) у хворих кількість CD 5⁺- клітин вірогідно збільшується порівняно з хворими на гемофілію, у яких інгібітор виявлено до початку проведення замісної терапії, залишаючись однак нижчою за нормальні величини.

Виявлено також суттєві зміни в субпопуляціях Т-клітин. Вміст CD 4⁺- лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів) в крові хворих на інгібіторну форму гемофілії не залежить від інтенсивності замісної терапії препаратами плазми і істотно менший за норму ($p < 0,05$) як в абсолютному, так і у відносному виразі.

Спостерігається залежність змін субпопуляції Т-супресорів/кілерів від тривалості проведення субституційної трансфузійної терапії. Якщо у хворих на інгібіторну форму гемофілії до початку терапії абсолютна та відносна кількість CD 8⁺-клітин вірогідно менша за норму, то у хворих з інгібітором, яким проводилася терапія препаратами плазми, їх вміст збільшується. У II групі хворих їх відносна кількість дорівнює показнику у здорових осіб і вірогідно вища за показник у хворих з інгібітором, виявлений до початку проведення лікування. Абсолютна кількість Т-супресорів/цитотоксичних клітин у хворих з виявленим інгібітором до початку проведення замісної терапії, як і у хво-

рих I та II груп суттєво між собою не відрізняється. Імунорегуляторний індекс, який у хворих на інгібіторну форму гемофілії до початку замісної терапії вірогідно менший за нормальні показники, при проведенні лікування препаратами плазми невеликими дозами збільшується, істотно не відрізняючись від норми. При більш інтенсивному застосуванні препаратів плазми у великих дозах (II група) співвідношення CD 4⁺/CD 8⁺ вірогідно зменшується до 1,31±0,09 (p<0,05).

Виявлено вплив введення різних доз антигемофільних препаратів у хворих з інгібіторною формою гемофілії на вміст В-клітин. Процентний вміст лімфоцитів, що експресують антигени HLA DR та CD 22, попередньо істотно менший у хворих на інгібіторну форму гемофілії до початку проведення замісної терапії, у I та II групах хворих підвищується і наближається до норми. Але абсолютна кількість HLA DR⁺ — клітин у хворих I групи та CD 22⁺ — клітин у хворих II групи залишається суттєво нижчою за нормальні показники. У хворих на інгібіторну форму гемофілії виявлено посилену активацію Т-клітин. Процентний та аб-

солютний вміст лімфоцитів, які експресують CD 38, у хворих I та II групи, як і у хворих з виявленим інгібітором до початку проведення замісної трансфузійної терапії, істотно вищий від показників у здорових осіб. У хворих II групи відносна та абсолютна кількість CD 38⁺ — клітин вірогідно зростає порівняно із показником у хворих I групи, тобто спостерігається залежність між дозою антигемофільних препаратів та активацією Т-лімфоцитів.

Кількість клітин з моноцитарним маркером (CD 14⁺ — клітин) у хворих на інгібіторну форму гемофілії залишається в межах норми, хоча відносні та абсолютні показники вірогідно відрізняються між собою у хворих I та II груп (p<0,05): у хворих I групи їх вміст зменшується, а у II групі — збільшується.

Виявлено суттєве зниження відносної та абсолютної кількості природних кілерів (НК-клітин), які експресують антиген CD 16, у хворих I групи (p<0,05) порівняно з нормою та з хворими на гемофілію, у яких виявлено інгібітор до початку замісної трансфузійної терапії. У групі хворих на ге-

Таблиця

Динаміка клітинного та гуморального імунітету у хворих з виявленим інгібітором залежно від тривалості замісної терапії

| Показник | | Здорові (n=20) | До лікування (n=11) | Після проведеної терапії | |
|---------------------------------------------------|-----|----------------|---------------------|--------------------------|------------------|
| | | | | Група I, (n=16) | Група II, (n=17) |
| Загальна кількість лімфоцитів (×10 ⁹) | г/л | 1,94±0,14 | 1,61±0,19 | 1,68±0,23 | 1,56±0,39 |
| CD 5 ⁺ | % | 57,5±3,2 | 40,8±2,6 * | 45,4±4,5* | 49,0±2,9*/** |
| | г/л | 1,11±0,12 | 0,62±0,08* | 0,73±0,09* | 0,76±0,17* |
| CD 4 ⁺ | % | 34,4±1,9 | 22,6±1,5* | 25,3±2,2* | 26,9±2,1* |
| | г/л | 0,67±0,05 | 0,36±0,04* | 0,41±0,18* | 0,37±0,07* |
| CD 8 ⁺ | % | 20,6±1,2 | 16,5±0,9* | 17,2±2,2 | 20,5±1,32** |
| | г/л | 0,40±0,05 | 0,27±0,03* | 0,29±0,03 | 0,33±0,03 |
| CD 4 ⁺ /CD 8 ⁺ | | 1,77±0,13 | 1,37±0,16* | 1,41±0,24 | 1,31±0,09 |
| HLA-DR ⁺ | % | 23,2±1,4 | 15,2±1,5* | 19,6±2,2 | 20,8±2,3** |
| | г/л | 0,45±0,05 | 0,25±0,03* | 0,30±0,05* | 0,32±0,08 |
| CD 22 ⁺ | % | 21,3±1,3 | 14,4±1,8* | 17,6±2,3 | 18,8±2,6 |
| | г/л | 0,41±0,04 | 0,23±0,04* | 0,30±0,05 | 0,29±0,04* |
| CD 38 ⁺ | % | 8,8±0,9 | 14,3±2,1* | 13,2±1,6* | 19,0±2,4*/# |
| | г/л | 0,17±0,01 | 0,23±0,02* | 0,21±0,03* | 0,15±0,02** |
| CD 14 ⁺ | % | 11,0±1,5 | 10,5±1,5 | 8,6±0,08 | 14,40±0,91# |
| | г/л | 0,21 ±0,04 | 0,16±0,02 | 0,14± 0,01 | 0,22±0,03# |
| CD 16 ⁺ | % | 12,0±2,1 | 11,6±1,4 | 6,8±0,05*/** | 13,3±1,7# |
| | г/л | 0,23±0,03 | 0,19±0,01 | 0,11±0,02*/** | 0,21±0,02# |
| IgG | г/л | 13,89±0,64 | 20,28±1,51* | 20,80±2,86* | 14,78 ±2,51**/# |
| IgA | г/л | 3,82±0,19 | 2,53±0,32* | 3,61±0,53** | 2,44±0,57*/# |
| IgM | г/л | 1,18±0,06 | 1,37±0,18 | 1,89±0,13* | 1,98±0,16 |
| ЦІК | г/л | 5,62±0,42 | 8,01±0,47* | 6,78±0,53 | 8,24±0,46*/# |

Примітки: * — статистично вірогідно (p<0,05) порівняно з нормою; ** — статистично вірогідно (p<0,05) порівняно з хворими на гемофілію з інгібітором до проведення терапії; # — статистично вірогідно (p<0,05) порівняно з I групою.

мофілію з інгібітором, яким тривалий час проводили лікування антигемофільними препаратами у великих дозах (II група), кількість клітин CD 16⁺ відповідає нормальним величинам.

У хворих на інгібіторну форму гемофільї до лікування виявлено підвищений рівень Ig G порівняно зі здоровими особами. Після введення антигемофільних препаратів у помірних дозах концентрація Ig G залишається збільшеною порівняно з нормою, не відрізняючись від показника у хворих до початку проведення трансфузійної терапії. При застосуванні великих доз протягом тривалішого часу (15–60 днів) концентрація Ig G знижується до рівня здорових людей і, відповідно, істотно відрізняється від показника у I групі ($p < 0,05$).

Вміст Ig A вірогідно менший за норму у хворих з виявленим інгібітором до початку проведення терапії. З проведенням малоінтенсивної замісної терапії його концентрація в крові нормалізується, а з продовженням терапії більш тривалий час істотно знижується ($p < 0,05$).

Концентрація Ig M, яка до початку замісної терапії у хворих з інгібітором відповідала показнику у здорових осіб, у хворих I та II груп вірогідно підвищується порівняно з нормою, істотно не відрізняючись між собою.

Рівень ЦІК у I групі хворих дещо вищий за нормальні показники ($p > 0,05$), а з інтенсифікацією терапії (II група) значно підвищується як порівняно з нормою, так і з хворими I групи.

Значну роль у розвитку інгібітору при гемофільї вчені відводять імунним розладам, які властиві для хворих на гемофілію і зумовлені трансфузійною терапією [8].

Порушення імунного статусу у хворих на гемофілію, за даними літератури, характеризуються зменшенням загальної кількості лімфоцитів, рівня Т-лімфоцитів, порушеннями в імунорегуляторних субпопуляціях Т-лімфоцитів (зменшується кількість Т-хелперів, збільшується кількість Т-супресорів і знижується співвідношення Т-хелпери/Т-супресори), зниженням активності натуральних кілерів, вмісту В-лімфоцитів і підвищеним імуноглобуліногенезом, зниженням відповіді лімфоцитів на мітогени. Найбільш суттєвими і стійкими є порушення в імунорегуляторних субпопуляціях Т-лімфоцитів, підтвержені дослідженням лімфовузлів [9].

До клінічних проявів імунних розладів, за даними літератури, відносять аутоімунні процеси: вторинні гемоцитопенії (імунна тромбоцитопенія, аутоімунна гемолітична анемія), імунотоксичні захворювання (вторинний ревматоїдний синдром, важкі гемофільні артропатії, амілоїдоз нирок, прогресуючий склероз судин); поява інгібіторних антитіл до факторів зсідання крові [4]. Механізм їх виникнення пов'язаний із порушенням імунологічного нагляду за аутоімунними клонами В-клітин внаслідок дисбалансу в системі імунорегуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів [10].

До останнього часу залишається невирішеним питання про механізм розвитку порушення імунорегуляції у хворих на гемофілію під впливом замісної терапії. Більшість дослідників пов'язують розвиток дефіциту в системі Т-клітин, порушення імунної регуляції і поліклональної активації В-лімфоцитів з хронічною антигенною стимуляцією імунної системи хворого алогенними білками, які містяться в антигемофільних препаратах [11]. Більшість дослідників констатували пряму залежність ступеню імунних порушень у хворих на гемофілію від дози препарату, яка застосовувалася, частоти і тривалості замісної трансфузійної терапії (інтенсивність лікування), незалежно від виду, способу і місця виготовлення препарату [4, 8].

В літературі існує незначна кількість опублікованих досліджень з вивчення імунного статусу у хворих на гемофілію з інгібітором. Більшість авторів схиляється до думки, що в цілому, імунологічні зміни у цих хворих були аналогічні до тих, які спостерігалися у хворих на гемофілію без інгібітора [4, 10]. Крім того, збільшується концентрація субпопуляції активованих клітин (CD38⁺), яка корелює з титром інгібітору.

Неоднозначні результати виявлені при дослідженні натуральних кілерів: одні дослідники спостерігали збільшення їх вмісту, інші — зменшення [1]. Ми не виявили суттєвих відхилень у кількості НК-клітин, хоча існує тенденція до зниження їх кількості у хворих з інгібіторною формою гемофільї, зокрема при наявності транзитного у низькому титрі інгібітору. Це підтверджує думку окремих дослідників про взаємозв'язок CD 16⁺- клітин з титром інгібіторних антитіл [2]. На думку деяких авторів НК-клітини беруть участь у неспецифічній нейтралізації антигенів — факторів VIII або IX, які вводять для заміщення, хоча це малоімовірно, оскільки НК-клітини мають, в основному, цитотоксичну активність.

В літературі існують різноманітні повідомлення про кількість В-клітин у хворих на гемофілію. Одні дослідники виявляють підвищений вміст В-клітин у крові хворих на гемофілію [1], інші спостерігають зменшення їх кількості [4, 11]. Нами виявлено достовірне зниження вмісту В-клітин у хворих на гемофілію незалежно від наявності інгібітору, і тільки під впливом тривалого введення препаратів плазми їх кількість збільшується і досягає нормальних величин. Одночасно, незважаючи на низький вміст В-клітин, їх функція залишається підвищеною, що виявляється у збільшенні концентрації Ig G та Ig M. Підвищення концентрації Ig G, Ig M та Ig A у хворих на гемофілію відзначають більшість дослідників, однак ми виявили зниження рівня Ig A, яке нормалізується лише у хворих на гемофілію з інгібітором після невеликого трансфузійного навантаження.

Деякі автори вважають, що у хворих на гемофілію, в основному, розвивається дисфункція медіаторних систем клітинного імунітету [8,9]. Поліклональна активація В-клітин, і, як наслідок, гі-

пермаглобулінемія та високий рівень антитіл пов'язані з антигенною відповіддю і відображають стимуляцію імунної системи. Інші автори виявили, що поява активованих В-лімфоцитів в крові хворих на гемофілію співпадає з функціональними порушеннями Т-хелперів/індукторів [1]. На основі цього вони висунули гіпотезу, що активовані В-клітини постійно стимулюють Т-хелпери, в результаті чого настає їх функціональне виснаження [3].

Роль імунних комплексів в патогенезі деяких клінічних ускладнень і імунних порушень при гемофілії не піддається сумніву, але не зовсім ясна. В літературі обговорюються причини утворення підвищеної кількості ЦПК при гемофілії, їх патогенна дія і можливі шляхи впливу на їх вміст. Більшість авторів вважає, що велика кількість ЦПК з'являється у хворих внаслідок багаторазових гемотрансфузій і носить, таким чином, вторинний характер [11].

Нами виявлено значне підвищення рівня ЦПК у хворих на гемофілію. Можна припустити, що ЦПК, до складу яких, мабуть, входять інгібіторні антитіла і фактор зсідання крові, взаємодіючи з Fc-рецепторами, мають дію (модуючу) на клітини імунокомпетентної системи. Вони викликають додаткові зміни в системі Т-лімфоцитів і поліклональну активацію В-лімфоцитів, аналогічно до алогенних білків антигемофільних препаратів. На думку деяких авторів, для хворих на гемофілію не характерна імунокомплексна патологія, тобто класична хвороба імунних комплексів, а присутність ЦПК в них в крові не може бути використане в якості прогностичного фактора захворювання [4].

Отже, результати наших досліджень і спостереження інших авторів [4, 8–11] показують, що застосування великих доз препаратів плазми у хво-

рих на гемофілію призводять до значних імунних порушень та виникнення імунних ускладнень. Отримані результати свідчать, що короткочасне у невеликих дозах введення препаратів плазми має імуномодуючу дію, яка проявляється у нормалізації імунорегуляторного індексу, рівня IgA, ЦПК, зниження вмісту натуральних кілерів. Тривале, у великих дозах застосування препаратів факторів VIII(IX) спричиняє зростання Т-супресорів/цитотоксичних клітин, що призводить до зниження імунорегуляторного індексу, посилення активації Т-клітин, підвищення рівня ЦПК, зменшення попередньо підвищеного рівня Ig G, тобто має імуносупресивну дію.

ВИСНОВКИ

1. Поява інгібітору у хворих на гемофілію виникає на фоні значних імунних порушень: зниження вмісту Т- та В-лімфоцитів, Т-хелперів та Т-супресорів/цитотоксичних клітин, співвідношення Т-хелпери/Т-супресори, посиленням активації Т-клітин, підвищенням концентрації Ig G, Ig M, ЦПК, зниженням концентрації Ig A.

2. Виявлено залежність імунологічних змін від тривалості проведення та дози застосованих препаратів. Застосування невеликих доз антигемофільних препаратів протягом короткого періоду діє як імуномодулятор. Тривале введення великих доз препаратів плазми у хворих на гемофілію з інгібітором спричиняє імуносупресію.

3. В основі імунного механізму виникнення інгібітора при гемофілії лежить як алоімунізація хворих при проведенні замісної трансфузійної терапії, так і імунні розлади, зумовлені імуномодуючою дією алогенних білків крові.

ЛІТЕРАТУРА

(в редакції)