
Оцінка ризику гемолізу при аутоімунних гемолітичних процесах

ДУ "Інститут гематології та трансфузіології НАМН України"
Г.А.Мироненко, Р.П.Павлюк, У.В.Тимошенко

Аутоімунний гемоліз - актуальна проблема сучасної гематології та трансфузіології. Лабораторна діагностика цих станів та підбір еритроцитвмісних середовищ переважно здійснюється трансфузіологічною службою

**20% -
ідіопатична
форма АІГА**

80% - симптоматичні форми АІГА

Classification of Immune Hemolytic Anemias (Wintrobe's clinical hematology: 13th ed, 2013)

❑ Cold active antibodies

Cold agglutinin disease

Primary or idiopathic

Secondary

Lymphoproliferative diseases

Autoimmune disorders

Infections

Mycoplasma pneumoniae

Infectious mononucleosis

Other viruses

Paroxysmal cold hemoglobinuria

Syphilis

Measles, mumps, other

viruses

❑ Mixed cold and warm active antibodies

❑ Warm active antibodies

Idiopathic autoimmune hemolytic anemia

Secondary autoimmune hemolytic anemia

Lymphoproliferative disorders

Autoimmune disorders

Other malignancies

Viral infections

Immune deficiency states

Drug-induced hemolytic anemia

Drug adsorption type

(penicillin)

Neoantigen type

(quinidine/stibophen)

Autoimmune type (a-

methyl dopa)

Diseases or Conditions That Have Been Associated with Warm Autoimmune Antibodies (Wintrobe's clinical hematology : 13th ed, 2013)

Autoimmune disorders

Systemic lupus erythematosus
Rheumatoid arthritis
Scleroderma
Ulcerative colitis
Antiphospholipid antibodies

Lymphoproliferative disorders

Chronic lymphocytic leukemia
Acute myelocytic leukemia
Hodgkin's lymphoma
Non-Hodgkin's lymphoma
Waldenstrom macroglobulinemia
Other lymphoproliferative disorders
Multiple myeloma

Other neoplastic disorders

Thymoma
Ovarian dermoid cyst
Teratoma
Kaposi sarcoma
Carcinoma

Viral infections

Epstein-Barr virus
Hepatitis C virus
HIV/AIDS

Other

Diphtheria–pertussis–tetanus vaccinations
Pregnancy
Bone marrow transplantation
Congenital immune deficiency states
Hypogammaglobulinemia
Dysglobulinemia

Secondary Cold Agglutinin Disease

(Wintrobe's clinical hematology : 13th ed, 2013)

❑ Neoplasms

Waldenstrom macroglobulinemia
Angioimmunoblastic lymphoma
Other lymphomas
Chronic lymphocytic leukemia
Kaposi sarcoma
Myeloma
Nonhematologic malignancy (rare)

❑ Infections

Mycoplasma pneumoniae
Mononucleosis (Epstein-Barr virus)
Adenovirus
Cytomegalovirus
Encephalitis
Influenza viruses

Ornithosis

Rubella

Varicella

Human immunodeficiency virus

Mumps

Legionnaires disease

Escherichia coli

Subacute bacterial endocarditis

Listeriosis

Syphilis

Trypanosomiasis

Malaria

❑ Other

Autoimmune diseases

Tropical eosinophilia

Drugs Associated with Immune Hemolysis/Autoantibodies

Acetaminophen	Doxepin	Oxaliplatin
Aminopyrine	"Ecstasy"	<i>p</i> -Aminosalicylic acid
Amphotericin B	Elliptinium acetate	Penicillin G
Ampicillin	Erythromycin	Phenacetin ^a
Antazoline	Etodolac	Phenytoin
Apazone (azapropazone) ^a	Fenfluramine ^a	Podophyllotoxin
Buthiazide (butazide)	Fenoprofen	Probenecid
Carbenicillin	Fludarabine ^a	Procainamide ^a
Carbimazole ^a	Fluorescein	Propyphenazone
Carboplatin	5-Fluorouracil	Pyramidon
Catergen ^a	Glafenine ^a	Quinidine
Cefotaxime	Hydralazine	Quinine
Cefotetan ^a	Hydrochlorothiazide	Ranitidine
Cefoxitin ^a	Ibuprofen ^a	Rifampin (rifampicin)
Ceftazidime	Insulin	Sodium pentothal
Ceftriaxone	Interferon- α	Stibophen
Cephaloridine	Intravenous contrast media	Streptomycin ^a
Cephalothin	Isoniazid	Sulfonamides
Chaparral ^a	Latamoxef ^a	Sulfonylurea derivative
Chlorambucil	Levodopa ^a	Sulindac
Chlorinated hydrocarbons (insecticides) ^a	Mefenamic acid ^a	Suprofen
2-Chlorodeoxyadenosine	Mefloquine	Suramin
Chlorpromazine ^a	Melphalan	Teniposide ^a
Chlorpropamide	6-Mercaptopurine	Tetracycline
Cianidanol ^a	Mephenytoin	Thiazides
Ciprofloxacin	Methadone	Thiopental
Cisplatin	Methicillin	Thioridazine
Cladribine	Methotrexate	Tolbutamide
Cyclofenil ^a	Methyldopa	Tolmetin ^a
Diclofenac ^a	Nafcillin	Triamterene
Diethylstilbestrol	Nalidixic acid	Trimellitic anhydride
Diglycoaldehyde	Nomifensine ^a	Zomepirac
Dipyron	Omeprazole	

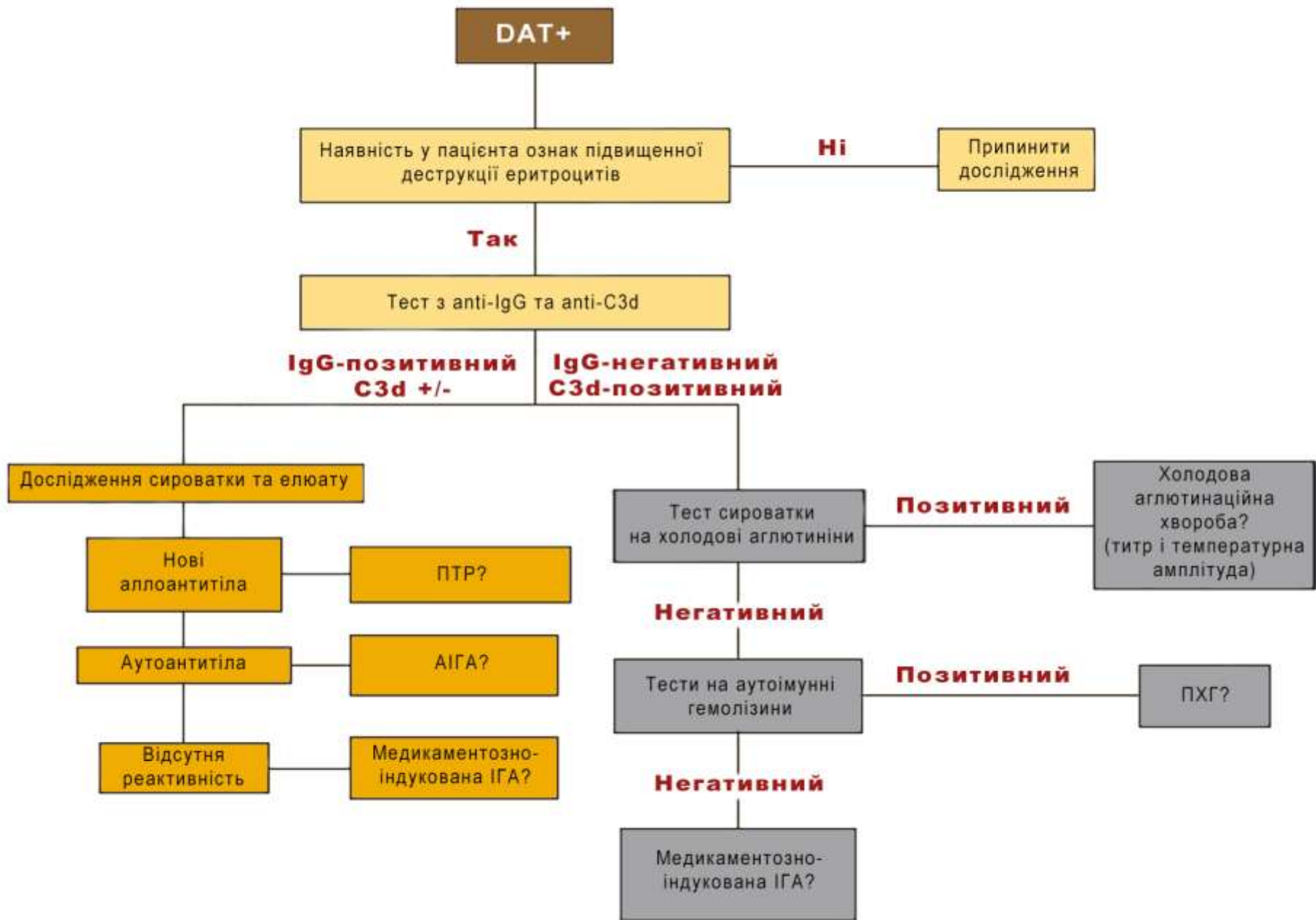
^aMedications associated with the autoantibody mechanism as well as a drug-dependent (drug adsorption or neoantigen) type.

Оцінка ризику гемолізу

- клінічний стан хворого;
- анамнез захворювання;
- лабораторні дослідження
(загальноклінічні, біохімічні,
імуногематологічні).

Своєчасне виявлення аутоімунних антитіл та оцінка ризиків гемолізу на підставі їх імуногематологічної характеристики сприяють правильній діагностиці та адекватному вибору лікувальної тактики для пацієнтів з аутоімунним гемолізом.

Світовий досвід та сучасні методи лабораторної діагностики дозволяють не обмежувати дослідження рутинними тестами, які є недостатньо інформативними на теперішній час.



Серологічні особливості антиеритроцитарних антитіл у хворих з аутоімунним гемолізом

	Теплові аглютиніни (n=33)	Холодові аглютиніни (n=9)	Змішаний тип (n=5)	Гемолізини (n=10)
Частота виявлення	58%	16%	9%	18%
Прямий антиглобуліновий тест (DAT)	IgG ± C3; зрідка C3	C3	IgG ± комплемент	C3
Ig	IgG, рідко з IgA чи IgM	IgM	IgG, IgM	IgG
Специфічність	панаглютинація	Анти-I	панраективність	не визначали



Важливо

Найбільш злоякісний перебіг:

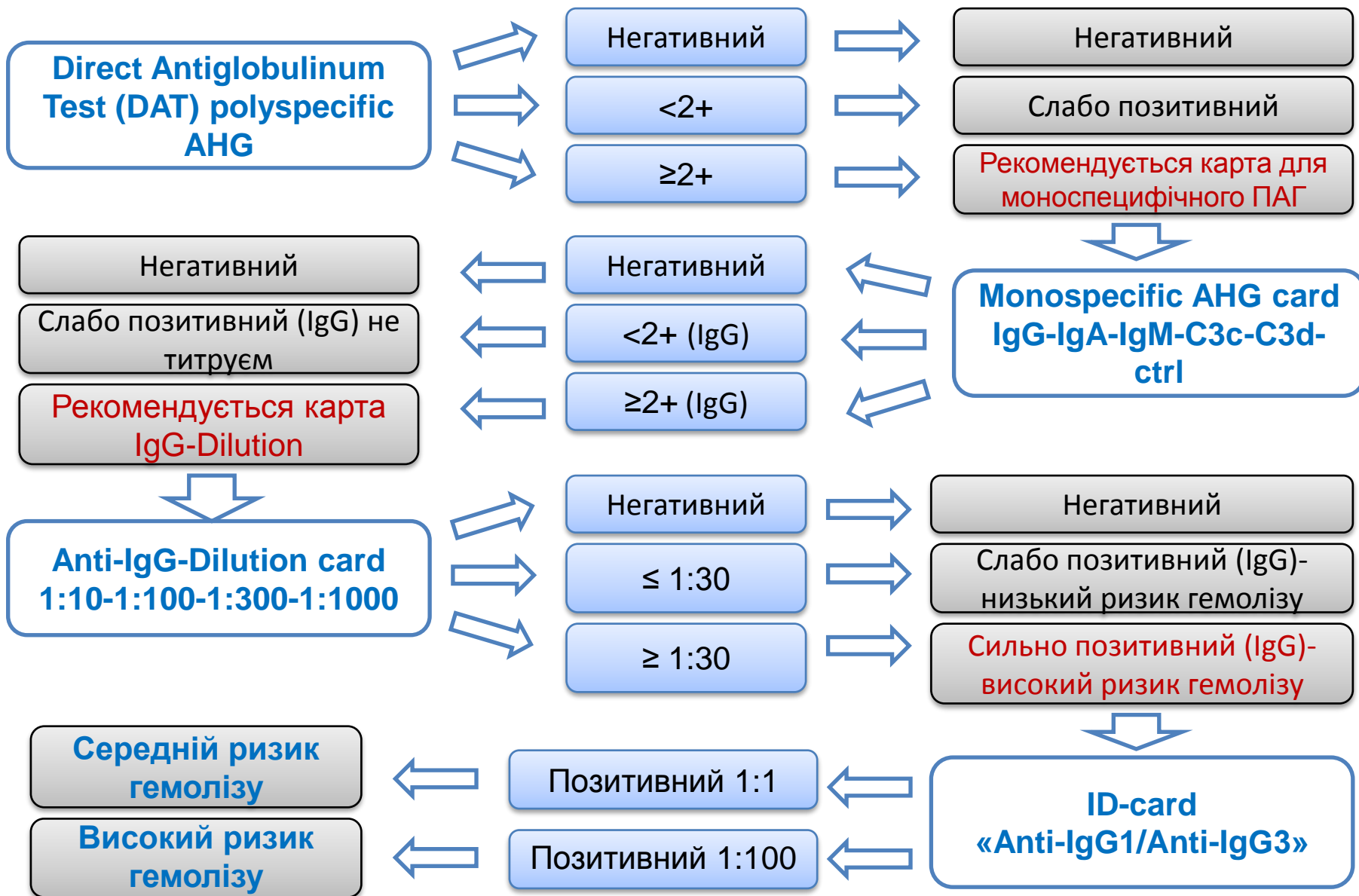
- флурадабін-асоційована АІГА ;
- АІГА, зумовлена тепловими ІgM;
- АІГА, зумовлена комбінацією ІgM-IgG-IgA

Найрідкісніша форма АІГА: зумовлена тепловими ІgA

Особливості:

- антитіла не активують комплемент;
- виявляються тільки в моноспецифічному тесті Кумбса;
- єдиний спосіб лікування - спленектомія

Встановлення клінічної значимості теплових антиеритроцитарних антитіл (аглютинінів)

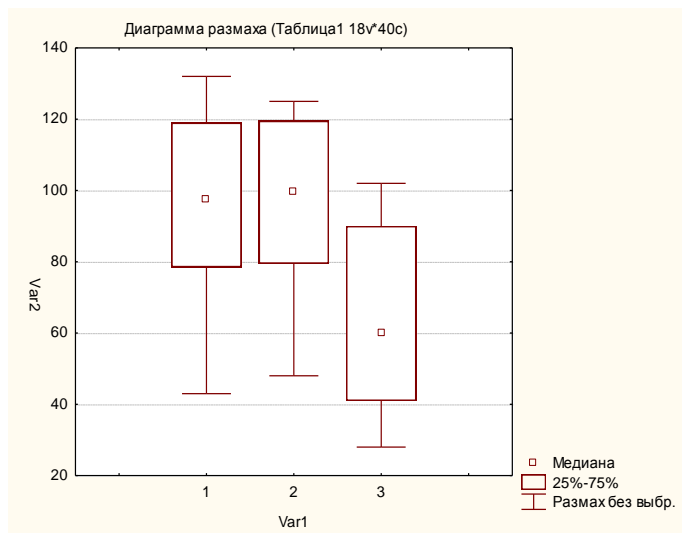


Лабораторні показники у групах хворих з різним ступенем ризику аутоімунного гемолізу

Показник	Низький ризик гемолізу (n=9)	Середній ризик гемолізу(n=8)	Високий ризик гемолізу (n=18)
Direct Antiglobulinum Test (DAT) polyspecific AHG	<2+		≥2+
Monospecific AHG card IgG-IgA-IgM-C3c-C3d	<2+(IgG)	≥2+(IgG), іноді в комбінації з IgM та IgA	
Anti-IgG-Dilution card 1:10-1:100-1:300-1:1000	= < 30		≥30
ID-card «Anti-IgG1/Anti-IgG3»	Не виявляє	Позит. 1:1	Позит. 1:100
Hb, г/л	98 (79; 119)	100 (80; 120)	60 (44; 88)
Er, Т/л	3,1 (2,8; 3,9)	3,3 (2,4; 3,9)	1,5 (1,0; 2,8)
Непряний білірубін, мкмоль/л	12,6 (10,1; 27,0)	25,8 (12,8; 63,8)	55,5 (28,1; 90,0)

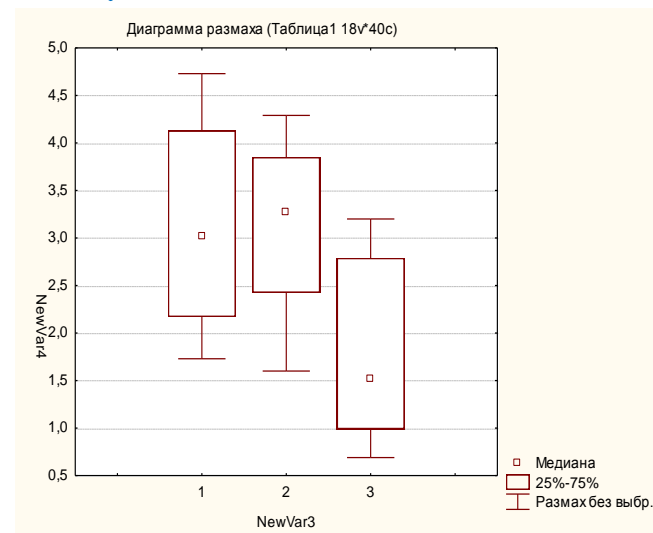
Вплив щільності антитіл, як фактора ризику гемолізу, на розвиток анемічного синдрому

Показники вмісту гемоглобіну



$P < 0,05$ між 2 та 3 групами

Рівень еритроцитів

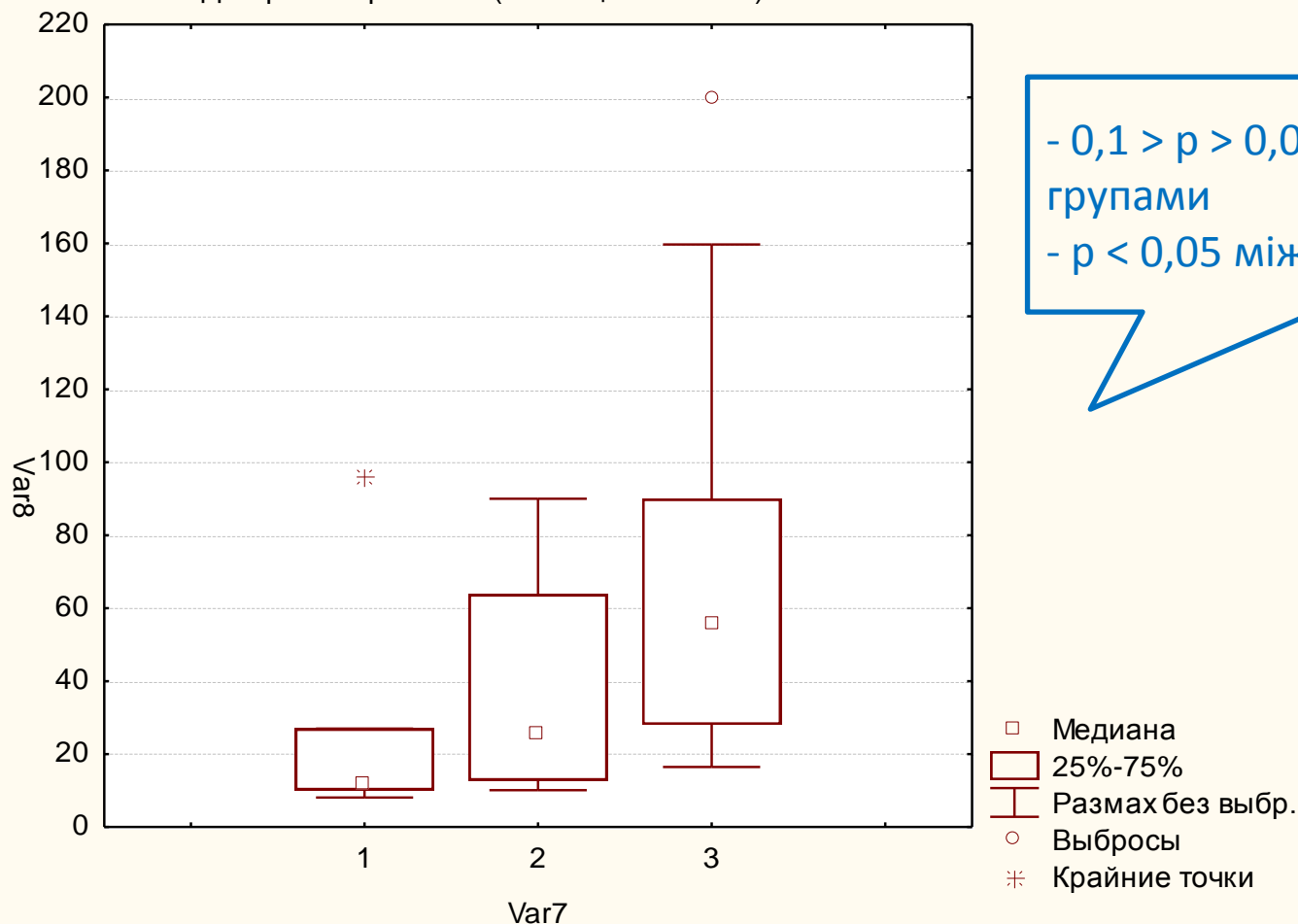


$P < 0,01$ між 2 та 3 групами

1 група – низький ризик гемолізу, **2 група** – середній ризик гемолізу, **3 група** – високий ризик гемолізу

Залежність вмісту непрямого білірубіну як ознаки екстраваскулярного гемолізу в різних групах ризику аутоімунного гемолізу

Діаграма размаха (Таблиця 1 18v*40с)

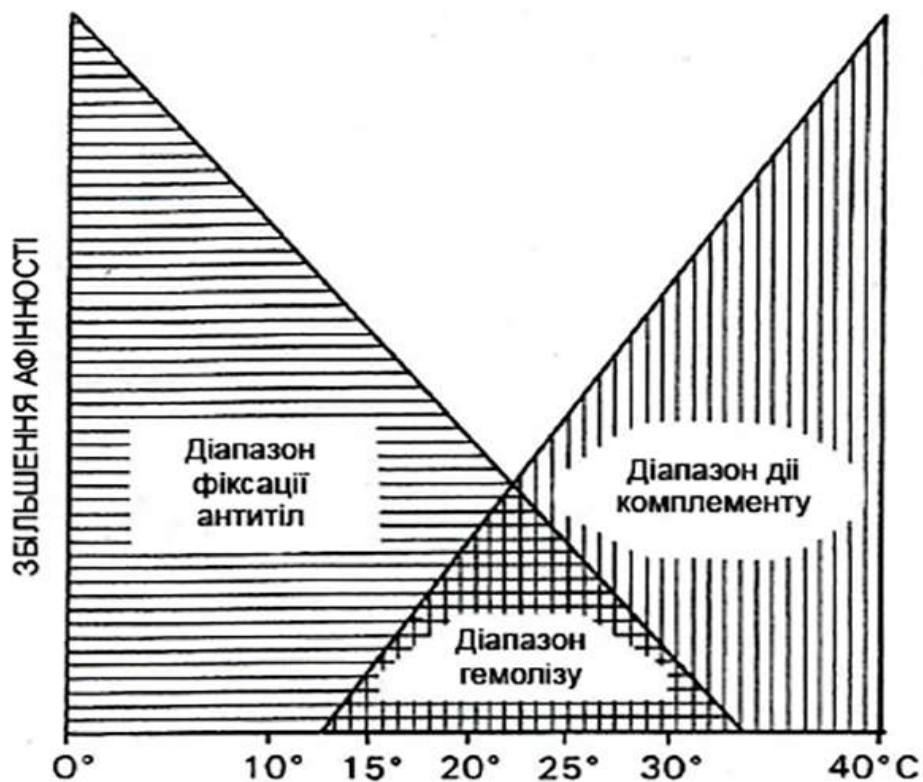


- $0,1 > p > 0,05$ між 1 та 2 групами
- $p < 0,05$ між 2 та 3 групами

Імуногематологічні дані при оцінці ризику аутоімунного гемолізу є найбільш інформативними при ідіопатичних формах АІГА до початку лікування.

Якщо аутоімунний гемоліз є ускладненням основного захворювання (частіше онкогематологічного), то у групі хворих з високим ступенем ризику гемолізу чітко прослідковується зв'язок між висок щільн покр ерит аутоант і розвитком анемічного синдрому.

Встановлення клінічної значимості холодкових аглютининів



Температурні діапазони фіксації холодкових аглютининів та літичної дії комплементу

Природні ХА
(клінічно незначимі)
Титр <1:64
Температурна активність не вище 4 °С

Патологічні ХА
(клінічно значимі)
Титр переважно $\geq 1:1000$
Температурна активність 22 ± 10 °С

Залежність рівня гемоглобіну від серологічної характеристики холодкових аглютининів

Холодові аглютиніни	Клас Ig	Температурний діапазон дії	Титр	Прямий АГ тест	Вміст Hb Me (25%;75%), г/л
Клінічно незначимі (n=3)	IgM	4 °C	1:2 – 1:8	Негативна	111,0 (109,0; 114,0)
Клінічно значимі (n=9)		4 °C–12 °C	1:64–1:4096	C3d, C3c або негативна	94,7 (90,0; 99,5)
		4 °C–32 °C	1:2–1:512	C3d	71,0 (63,0; 78,0)*
Змішаний серологічний варіант (комбінація з тепловими АГ) (n=5)	IgM+ IgG	4 °C–12 °C	1:4–1:256	C3d, IgG	51,5 (48,0; 58,0)**

* – $p=0,02$, по відношенню до групи хворих з ХА з вузьким температурним діапазоном дії АГ;

** – $p=0,04$, по відношенню до групи хворих з ХА з широким температурним діапазоном дії АГ.

Присутність аутоантитілу симулює “несумісність” при проведенні відповідних проб і викликає сумніви відносно безпеки та ефективності еритроцитвмісних середовищ, що призводить до невиправданого утримання від їх переливання.

Виживаність перелитих донорських еритроцитів співставна з виживаністю власних еритроцитів і дає бажаний клінічний ефект при лікуванні хворих з аутоімунним гемолізом.

Гемолітична посттрансфузійна реакція можлива тільки при наявності у пацієнта алоантитілу, які виявляються у 1/3 хворих на АІГА та маскуються при проведенні проб на індивідуальну сумісність.

Сучасні підходи до підбору еритроцитвмісних середовищ для хворих з аутоімунним гемолізом

1. Для ідентифікації алоантитіл та підбору донорських еритроцитів використовується сироватка пацієнта, позбавлена аутоантитіл шляхом **аутоадсорбції**. При неможливості проведення аутоадсорбції (недостатній об'єм еритроцитів пацієнта або недавня гемотрансфузія) застосовується метод **алогенної адсорбції**.



2. Альтернативний метод пібору - розширене фенотипування еритроцитів пацієнта і донора за антигенами D, C, E, c, e, K, Jk^a, Jk^b, Fy^a, Fy^b, S та s - дозволяє уникнути сенсibiliзації і попередити імунні посттрансфузійні реакції через уже наявні антитіла. Це не виключає ало-сенсibiliзації за іншими антигенами і не завжди можливо виконати технічно.

3. Найменш надійний спосіб: використання для ідентифікації алоантитіл відповідним чином розведеної сироватки пацієнта (з розрахунку на слабореактивні ауто- і сильнореактивні алоантитіла), рекомендована тільки в надзвичайній ситуації.

4. **Неприйнятним** є спосіб підбору за принципом надання переваги “найменш несумісним” донорським еритроцитам, який досить широко практикується у службі крові.

Вибір тактики підбору при ургентних станах, зумовлених аутоімунним гемолізом



1. Оптимальним є проведення аутоадсорбції (іноді достатньо від 1 до 3 процедур).
 2. Часткове фенотипування (за антигенами D, C, E, c, e, K, Jk^a, Jk^b) і проби з розведеною сироваткою є найбільш швидкими та простими, але недостатньо надійними.
- *Пацієнти без попередніх трансфузій або вагітностей мають практично нульові шанси бути попередньо алоімунізованими.*

ВИСНОВКИ

1. Розширення спектру імуногематологічних досліджень при діагностиці аутоімунних гемолітичних процесів сприяє точній діагностиці та надає суттєву допомогу для оцінки ризиків.
2. Застосування адекватних методів підбору донорських еритроцитвмісних середовищ при аутоімунних гемолітичних станах дозволить забезпечити необхідну ефективність та імунологічну безпеку гемотрансфузій.

A close-up photograph of several bright blue forget-me-not flowers with yellow centers, growing on a green stem. The background is a soft-focus green and brown. The text "Дякую" is overlaid in the top left, and "за увагу..." is overlaid in the bottom right.

Дякую

за увагу...