

# Применение прямого антиглобулинового теста для выявления аутоантител при анемиях различного генеза

Н.В. Минеева, И.И. Кробинец, Н.Н. Бодрова, И.О. Богданова

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

Контакты: Ирина Ивановна Кробинец [transfusion\\_spb@mail.ru](mailto:transfusion_spb@mail.ru)

**Введение.** Аутоантитела к эритроцитам являются главной причиной гемолиза у пациентов с аутоиммунными гемолитическими анемиями (АИГА) и могут осложнять течение различных заболеваний. Для выявления аутоантител используют различные методы, но наиболее широко применяемым является прямой антиглобулиновый тест (ПАГТ) – поли- или моноспецифический. В основе метода лежит детекция иммуноглобулинов (Ig) классов G, M, A и компонентов комплемента C3, фиксированных на поверхности эритроцита. ПАГТ применяют для дифференциальной диагностики анемий на иммуно-зависимые и иммуно-независимые. **Цель исследования** – проведение анализа результатов ПАГТ у пациентов с различными заболеваниями, сопровождаемыми анемией.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования являлись образцы крови пациентов от 5 до 90 лет с анемией, проходивших обследование и/или лечение в ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства». Были изучены результаты лабораторного тестирования образцов крови за период 2013–2016 гг. и проанализированы полученные данные. Определение классов Ig – антител к антигенам эритроцитов – проводили в прямой реакции Кумбса (R.R. Coombs) с помощью гелевой системы DiaMed-ID (DiaMed Micro Typing System, Швейцария).

**Результаты.** ПАГТ был положительным у пациентов с АИГА (53 %), пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) (100 %), криоглобулинемией (62,5 %), хроническими лимфопролиферативными заболеваниями (ХЛПЗ) (27,5 %), множественными миеломами (23,6 %), анемиями неясного генеза (21,4 %) и прочими аутоиммунными заболеваниями (19 %). В образцах крови пациентов с положительным результатом ПАГТ были выявлены как моноспецифические IgG или компоненты комплемента C3, так и различные сочетания Ig с компонентом комплемента: IgG + C3; IgG + IgM + C3; IgM + C3 и IgG + IgA. В нашем исследовании положительный результат ПАГТ не всегда был ассоциирован с гемолизом. Среди всех пациентов с положительным ПАГТ признаки гемолиза наблюдались в 53,2 % случаев, и только у пациентов с АИГА и ПНГ они присутствовали в 100 %.

**Заключение.** Положительный ПАГТ является одним из критериев для диагностики иммунных гемолитических анемий, однако не всегда свидетельствует об аутоиммунном патогенезе анемии, наличии специфических аутоантител и, соответственно, не всегда ассоциирован с гемолизом. Таким образом, только комплексная оценка клинической картины с результатами ПАГТ позволит провести диагностику заболевания.

**Ключевые слова:** аутоантитела, прямой антиглобулиновый тест, гемолиз, компоненты комплемента, гемолитическая анемия

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-57-62

## The use of direct antiglobulin test to detect autoantibodies in patients with anemia of various origins

N.V. Mineeva, I.I. Krobinecs, N.N. Bodrova, I.O. Bogdanova

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency;  
16 2<sup>nd</sup> Sovetskay Str., St. Petersburg, 191024, Russia

**Introduction.** Autoantibodies directed against red blood cells (RBCs) are the main cause of hemolysis in patients with autoimmune hemolytic anemia (AIHA) and they can also complicate the course of certain diseases. Various methods are used to detect autoantibodies, but most of all, a poly- and monospecific direct antiglobulin test (DAT) is applied. The method is based on the detection of immunoglobulins of G, M, A classes and C3 complement components bound with RBCs surfaces. DAT is used to differentiate between immuno-dependent and immuno-independent anemia. **Objective** of this study was the analysis of DAT results in patients with various diseases accompanied by anemia.

**Materials and methods.** Blood samples of patients aged between 5 to 90 years with anemia who underwent examination and/or treatment at the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of Russian Federal Medical-biological Agency were used as a study material. The results of laboratory testing for the period from 2013 to 2016 were examined and data analysis was performed. The determination of classes of antibodies directed against RBCs was carried out in a direct Coombs reaction using a gel system DiaMed-ID (DiaMed Micro Typing System, Switzerland).

**Results.** The DAT results were positive in patients with AIHA (53 %), paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH, 100 %), cryoglobulinemia (62.5 %), chronic lymphoproliferative diseases (CLPD, 27.5 %), multiple myeloma (MM, 23.6 %), anemia of unknown origin (21.4 %), and other autoimmune diseases (19 %). In blood samples of DAT-positive patients, monospecific IgG or C3 complement components, as well as various combinations of Ig with a complement component: IgG + C3, IgG + IgM + C3, IgM + C3, and IgG + IgA, were detected. In our study, positive DAT result was not always associated with laboratory evidence of hemolysis. Among all DAT-positive patients, signs of hemolysis were observed in 53.2 % of cases. Only in patients with AIHA and PNH hemolysis was observed in 100 % of cases.

**Conclusions.** *A positive DAT result is one of the criteria for diagnosing of immune hemolytic anemia, however, it does not always indicate an autoimmune pathogenesis of anemia, the presence of specific autoantibodies, and thus is not always associated with hemolysis. Only a comprehensive assessment of a clinical picture and DAT results makes it possible to diagnose the disease.*

**Key words:** *autoantibodies, direct antiglobulin test, hemolysis, complement components, autoimmune hemolytic anemia*

### Введение

Главной причиной гемолиза у пациентов с аутоиммунными гемолитическими анемиями (АИГА) являются аутоантитела к эритроцитам. Они также могут осложнять течение различных заболеваний. Симптоматические иммунные анемии чаще всего возникают у больных с гемобластозами, злокачественными опухолями, системными заболеваниями соединительной ткани, различными бактериальными и вирусными инфекциями, при лечении некоторыми медикаментами (аминосалициловая кислота, рифампицин, тетрациклин, хинидин и др.) [1].

Аутоантитела в зависимости от температуры их реагирования условно подразделяют на тепловые (оптимум реагирования составляет 37 °С) и холодные (от 4 до 25 °С). Для выявления аутоантител используют различные методы, но чаще всего применяют прямой антиглобулиновый тест (ПАГТ) – моно- или полиспецифический, или реакцию Кумбса. Моноспецифический ПАГТ позволяет с определенной долей вероятности определить, какой класс (классы) иммуноглобулинов (Ig) и/или какие компоненты комплемента присутствуют на поверхности эритроцитов. Метод ПАГТ был впервые описан в 1908 г., однако стал широко применяться в лабораторной практике лишь с 1945 г., после его описания R.R. Coombs и соавт. [2]. В основе метода лежит детекция иммуноглобулинов классов G, M, A и компонентов комплемента C3, фиксированных на поверхности эритроцита. ПАГТ применяют для дифференциальной диагностики анемий на иммунно-зависимые и иммунно-независимые.

**Целью** нашего исследования было проведение анализа результатов ПАГТ у пациентов с различными заболеваниями, сопровождаемыми анемией.

### Материалы и методы

Материалом для исследования являлись образцы крови пациентов от 5 до 90 лет с анемией, проходивших обследование и/или лечение в ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (РосНИИГТ ФМБА России). Были изучены результаты лабораторного тестирования образцов крови за период 2013–2016 гг., и проведен анализ полученных данных.

Определение классов Ig – антител к антигенам эритроцитов – проводили в прямой реакции Кумбса (R.R. Coombs) с помощью гелевой системы DiaMed-ID (DiaMed Micro Typing System, Швейцария). Аутоанти-

тела определяли в 2 этапа. Первый заключался в проведении скрининга антиэритроцитарных аутоантител в образцах крови с помощью карточек системы DiaMed-ID–LISS/Coombs Anti-IgG + C3d с микропробирками, которые содержали гель с полиспецифическим антиглобулиновым реагентом. Второй этап включал определение субклассов Ig с помощью карточек DC-Screening I, микропробирки которых содержали гель с моноспецифическими Ig: anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, anti-C3c, anti-C3d и ctl (контроль). Разделение агглютинированных и неагглютинированных эритроцитов осуществлялось при центрифугировании. В отсутствие агглютинации (отрицательная реакция) эритроциты свободно диффундировали сквозь гель, образуя компактный слой на дне микропробирок карты, в то время как агглютинированные эритроциты оставались на поверхности геля или в его толще (положительная реакция) в зависимости от размера агглютинатов. Силу реакции оценивали от 4+ до 1+ в зависимости от расположения агглютинатов в геле микропробирки. Отрицательная реакция в контрольной микропробирке диагностической карты подтверждала достоверность полученных данных.

### Результаты и обсуждение

Исследование на наличие аутоантител к эритроцитам проводили у 1327 пациентов с анемиями различного генеза. Пациенты были условно разделены на 10 групп в зависимости от наличия следующих заболеваний:

- 1) АИГА;
- 2) хронические лимфопролиферативные заболевания (ХЛПЗ) – хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ) и неходжкинские лимфомы;
- 3) множественная миелома (ММ);
- 4) пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ);
- 5) криоглобулинемия;
- 6) анемии неясного генеза;
- 7) другие злокачественные заболевания системы кроветворения (апластическая анемия, острый лейкоз, хронические миелолипролиферативные неоплазии, миелодиспластический синдром и др.);
- 8) прочие аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, иммунная тромбоцитопения, ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева и др.);
- 9) нарушение гемостаза: заболевания, сопровождающиеся усилением/ослаблением гемостатического потенциала крови (коагулопатия, тромбофилия, гемофилия и др.);
- 10) гепатиты.

**Таблица 1.** Результаты прямого антиглобулинового теста (ПАГТ) в микропробирках с полиспецифическим антиглобулиновым реагентом (anti-IgG + C3)

**Table 1.** Results of a direct antiglobulin test (DAT) in microtubes with a polyspecific antiglobulin reagent

Заболевание Disease	Число пациентов Number of patients	
	всего total	с положи- тельным ПАГТ DAT-positive
АИГА AIHA	107	57
ХЛПЗ CLPD	109	30
ММ MM	89	21
ПНГ PNH	3	3
Криоглобулинемия Cryoglobulinemia	36	16
Анемия неясного генеза Anemia of unknown origin	215	46
Другие заболевания системы кроветворения Other blood diseases	271	17
Прочие аутоиммунные заболевания Other autoimmune diseases	63	12
Патология гемостаза Hemostasis disorders	427	9
Гепатиты Hepatitis	7	4
<b>Итого</b> <i>Total</i>	<b>1327</b>	<b>215</b>

**Примечание.** АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия; ХЛПЗ – хронические лимфопролиферативные заболевания; ММ – множественная миелома; ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

**Note.** AIHA – autoimmune hemolytic anemia; CLPD – chronic lymphoproliferative diseases; MM – multiple myeloma; PNH – paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

В указанных группах положительный результат ПАГТ был получен у 215 пациентов (табл. 1): в образцах их крови были выявлены моноспецифические IgG-антитела, компоненты комплемента C3, а также сочетания антител различных классов Ig с компонентом комплемента: IgG + C3; IgG + IgM + C3; IgM + C3 и IgG + IgA (табл. 2). Как видно из представленных данных, у пациентов с АИГА аутоантитела были выявлены в 53 % случаев и представлены в основном моноспецифическими IgG (35 %), компоненты комплемента в сочетании с IgG C3 обнаружены в 31 %

случаев и в 21 % случаев ПАГТ был положительным только для компонентов комплемента C3. Также были обнаружены сочетания IgG + IgM + C3, IgM + C3. В 1,7 % случаев были выявлены IgG + IgA, что отличается от данных других авторов, показавших присутствие IgA в комбинации с IgG у 15–20 % пациентов. Связывание IgA с эритроцитами может привести к гемолизу, несмотря на то, что IgA не активируют систему комплемента [3, 4]. Возможным объяснением является вовлечение IgM в случаях, когда детектируются только IgG или IgA, так как IgM могут отсоединяться от эритроцитов еще до проведения ПАГТ [5].

В нашем исследовании наблюдалась высокая (48 %) доля отрицательных результатов ПАГТ при АИГА, что отличается от данных других исследователей. Так, например, в исследованиях С.Н. Раскман отрицательные результаты ПАГТ при АИГА были получены в 3–10 % случаев [6]. Наиболее вероятным объяснением полученных нами данных является наличие IgG или компонента комплемента на эритроцитах в количестве, недостаточном для детекции [3, 6], а также тот факт, что в исследуемую группу вошли пациенты, проходившие лечение по поводу АИГА на базе других лечебных учреждений и направленные в РосНИИГТ ФМБА России на контрольное исследование после терапии.

АИГА может быть как самостоятельным заболеванием, так и осложнением многих лимфопролиферативных, иммунных и вирусных болезней. У пациентов с ХЛПЗ ПАГТ был положительным в 27,5 % случаев и чаще выявлялись моноспецифические IgG (26,7 %) или IgG в сочетании с компонентами комплемента C3 (30 %), также были детектированы другие сочетания иммуноглобулинов с C3. У пациентов с ММ ПАГТ был положительным у 21 пациента, и 95 % выявленных антител были представлены IgG. У пациентов с ПНГ ПАГТ был положительным в 100 % случаев только для компонента комплемента. У пациентов с криоглобулинемией в большинстве случаев выявлялся компонент комплемента только самостоятельно (62,5 %) или в сочетании с IgM (31,2 %).

Полученные нами данные о классах выявленных антител согласуются с данными литературы [7–9].

В группе пациентов с первично выявленной анемией ПАГТ был положительным в 21,4 % случаев, выявленные антитела были как моноспецифическими – IgG (34,8 %) или C3 (17,4 %), так и полиспецифическими – IgG + C3 (17,4 %), IgG + IgM + C3 (17,4 %), IgM + C3 (10,9 %). Возможно, в дальнейшем при проведении комплекса обследований для уточнения генеза заболевания у таких пациентов будет установлен гемолитический характер анемии.

В группе пациентов с другими заболеваниями системы кроветворения аутоантитела были выявлены у 6,3 % обследованных и представлены в большинстве случаев IgG (76,5 %).

Таблица 2. Распределение пациентов по типам выявленных аутоантител при различных заболеваниях

Table 2. Distribution of patients according to the identified autoantibodies in various diseases

Заболевание Disease	Число пациентов Number of patients					
	C3	IgG	IgG + C3	IgG + IgM + C3	IgM + C3	IgG + IgA
АИГА AIHA	12	20	18	4	2	1
ХЛПЗ CLPD	2	8	9	6	5	–
ММ MM	–	20	1	–	–	–
ПНГ PNH	3	–	–	–	–	–
Криоглобулинемия Cryoglobulinemia	10	1	5	–	–	–
Анемия неясного генеза Anemia of unknown origin	8	17	8	8	5	–
Другие заболевания системы кроветворения Other blood diseases	3	13	–	1	–	–
Прочие аутоиммунные заболевания Other autoimmune diseases	2	5	2	–	3	–
Нарушения гемостаза Hemostasis disorders	1	8	–	–	–	–
Гепатиты Hepatitis	1	1	–	–	2	–

**Примечание.** АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия; ХЛПЗ – хронические лимфопролиферативные заболевания; ММ – множественная миелома; ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

**Note.** AIHA – autoimmune hemolytic anemia; CLPD – chronic lymphoproliferative diseases; MM – multiple myeloma; PNH – paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Среди пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями ПАГТ был положительным в 19 % случаев, чаще выявлялись антитела класса IgG (41,7 %), компонент комплемента (25 %), а также IgM + C3 (16,7 %), что согласуется с результатами исследований других авторов. Так, например, у пациентов с системной красной волчанкой ассоциированная криоглобулинемия отмечается у большинства (65 %) больных. Для таких пациентов характерна высокая иммунологическая активность болезни с увеличением антителообразования [10].

В группе пациентов с нарушением гемостаза ПАГТ был положительным в 2,1 % случаев. У пациентов с гепатитами ПАГТ оказался положительным у 4 из 7 пациентов, при этом у 2 из них выявленные антитела были представлены IgM в сочетании с C3, что не отличается от данных других авторов. Так, у 40–53 % больных гепатитом С в крови выявляют криоглобулины, чаще IgM в сочетании с C3 [11].

Следует отметить, что положительный результат ПАГТ не всегда ассоциирован с гемолизом [12]. В нашем исследовании из 141 пациента с положительным ПАГТ гемолиз наблюдался только в 53,2 % случаев (табл. 3). Наличие гемолиза оценивали по уровню лактатдегидрогеназы, непрямого билирубина в сыворотке крови и числу ретикулоцитов в общем анализе крови.

Как видно из представленных данных, гемолиз наблюдался в 100 % случаев у пациентов с АИГА, в 23,3 % его признаки отмечались в группе пациентов с ХЛПЗ, что больше значений аналогичного показателя, встречаемых в литературе. Так, по данным С. Dearden и соавт., у пациентов с ХЛЛ АИГА развивается в 7–14 % случаев [13].

В группе пациентов с ММ встречаемость гемолиза составила 19,1 %. Патогенез АИГА при ММ остается неясным, однако существует гипотеза о том, что значительные иммунные нарушения могут способство-

Таблица 3. Наличие признаков гемолиза у пациентов с положительным прямым антиглобулиновым тестом (ПАГТ)

Table 3. Signs of hemolysis in patients with positive a direct antiglobulin test (DAT)

Заболевание Disease	Число пациентов Number of patients	
	с положительным ПАГТ, всего patients with positive DAT, total	с признаками гемолиза, абс. (%) with signs of hemolysis, total (%)
АИГА AIHA	57	57 (100,0)
ХЛПЗ CLPD	30	7 (23,3)
ММ MM	21	4 (19,1)
ПНГ PNH	3	3 (100,0)
Другие заболевания системы кровообразования Other blood diseases	17	3 (17,6)
Патология гемостаза Hemostasis disorders	9	0 (0,0)
Гепатиты Hepatitis	4	1 (25,0)
<i>Итого</i> <i>Total</i>	<i>141</i>	<i>75 (53,2)</i>

**Примечание.** АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия; ХЛПЗ – хронические лимфопролиферативные заболевания; ММ – множественная миелома; ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

*Note.* AIHA – autoimmune hemolytic anemia; CLPD – chronic lymphoproliferative diseases; MM – multiple myeloma; PNH – paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

вать развитию клонов В-клеток, продуцирующих аутоантитела против антигенов эритроцитов. По опубликованным данным, АИГА при ММ встречается в 4–10 % случаев [7]. Положительный результат ПАГТ без признаков гемолиза у пациентов с ММ может быть объяснен применением лекарственных препаратов, например даратумумаба, представляющего собой антитела класса IgG – анти-CD38 [14].

У всех обследуемых пациентов с ПНГ наблюдался гемолиз, что соответствует данным литературы. Гемолиз при ПНГ обусловлен активацией каскада комплемента по классическому пути с образованием мембраноатакующего комплекса [9]. Поскольку ПНГ является орфанным заболеванием, в наше исследование вошли только 3 пациента с ПНГ. Среди пациентов с другими заболеваниями системы кровообразования признаки гемолиза отмечены в 17,6 % случаев.

Положительный ПАГТ у всех пациентов с нарушением гемостаза не был ассоциирован с гемолизом. У пациентов с гепатитами гемолиз был зарегистрирован в 1 случае, что связано с развитием внепеченочных проявлений при гепатитах [11].

У пациентов с гемолизом и без гемолиза сила реакции в микропробирке оценивалась от 4+ до 2+. В нашем исследовании сила реакции на 4+ не всегда свидетель-

ствовала о наличии гемолиза, и только у пациентов с АИГА сила реакции коррелировала с наличием гемолиза. По данным литературы, тяжесть гемолиза в большей степени коррелирует со степенью сфероцитоза, чем с силой положительной реакции в ПАГТ [9].

ПАГТ считается одним из наиболее чувствительных и специфичных методов выявления антиэритроцитарных аутоантител [12]. Однако применение этого метода не исключает получения ложноотрицательных и ложноположительных результатов. G. Garratty обнаружил, что у некоторых доноров (0,1 %) и пациентов без гемолитической анемии (8 % пациентов) повышено количество связанных с эритроцитами IgG и компонентов комплемента, что может быть причиной положительного результата ПАГТ [15]. Кроме того, используя радиоактивно меченные анти-С3d, Н. Chaplin и соавт. [16] и J. Freedman и соавт. [17] обнаружили, что у 30 % пациентов с повышенным количеством связанных с эритроцитами С3d не было АИГА. Так, ПАГТ может быть положительным при онкологических заболеваниях вследствие проявления паранеопластического синдрома, а также при различных патологических состояниях, сопровождающихся нарушениями иммунной системы, вызывающих неспецифическую адсорбцию иммуноглобулинов раз-

личных классов на поверхности эритроцита. У пациентов с парапротеинемиями (ММ, ХЛЛ, лимфомы и др.) положительный результат ПАГТ может быть обусловлен присутствием на мембране эритроцитов иммуноглобулинов, не обладающих свойствами антигенов, разрушающих эритроциты. Как показали исследования, ПАГТ также может быть положительным на фоне приема лекарственных препаратов (цефалоспорины, пенициллины в сочетании с клавулановой кислотой, цитостатики и др.) [18].

### Заключение

Положительный ПАГТ является одним из критериев для диагностики иммунных гемолитических анемий. Однако положительные результаты ПАГТ не всегда свидетельствуют об аутоиммунном патогенезе анемии, наличии специфических аутоантител и, соответственно, не всегда ассоциированы с гемолизом. Таким образом, только комплексная оценка клинической картины с результатами ПАГТ позволит провести диагностику заболевания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rosse W.F. Autoimmune hemolytic anemia. *Hosp Prac* 1985;20(8):105–19. PMID: 3926784.
- Coombs R.R., Mourant A.E., Race R.R. A new test for the detection of weak and incomplete Rh agglutinins. *Br J Exp Pathol* 1945;26:255–66. PMID: 21006651.
- Janvier D., Sellami F., Missud F. et al. Severe autoimmune hemolytic anemia caused by a warm IgA autoantibody directed against the third loop of band. *Transfusion* 2002;42(12):1547–52. PMID: 12473132.
- Bardill B., Mengis C., Tschopp M. et al. Severe IgA-mediated auto-immune haemolytic anaemia in a 48-yr-old woman. *Eur J Haematol* 2003;70(1):60–3. PMID: 12631260.
- Zeerleder S. Autoimmune haemolytic anaemia – a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge. *Neth J Med* 2011;69(4):177–84. PMID: 21527804.
- Packman C.H. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev* 2008;22(1):17–31. DOI: 10.1016/j.blre.2007.08.001. PMID: 17904259.
- Shimanovsky A., Alvarez A.J., Murali S. et al. Autoimmune manifestations in patients with multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *BBA Clin* 2016;6:12–8. DOI: 10.1016/j.bbacli.2016.05.004. PMID: 27331023.
- D’Arena G., Guariglia R., La Rocca F. et al. Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:730131. DOI: 10.1155/2013/730131:1-8. PMID: 23690826.
- Berentsen S., Sundic T. Red Blood Cell Destruction in Autoimmune Hemolytic Anemia: Role of Complement and Potential New Targets for Therapy. *Biomed Res Int* 2015;2015:363278. DOI: 10.1155/2015/363278:1-11. PMID: 25705656.
- Трикоменас Н.Н. Клинико-лабораторные особенности течения системной красной волчанки у больных с криоглобулинемией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2011. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/kliniko-laboratornye-osobennosti-techeniya-sistemnoy-krasnoy-volchanki-u-bolnyh-s-krioglobulinemiyey>. [Trikomenas N.N. Clinico-laboratory features of systemic lupus erythematosus in patients with cryoglobulinemia. Author’s abstract ... of thesis of candidate of medicine, 2011 (In Russ.). Available at: <http://medical-diss.com/medicina/kliniko-laboratornye-osobennosti-techeniya-sistemnoy-krasnoy-volchanki-u-bolnyh-s-krioglobulinemiyey>].
- Хайдарова Ю.М., Курманова Г.М. Синдром криоглобулинемии при гепатите С. *Вестник КазНМУ* 2012;2:188–97. [Khaydarova Yu.M., Kurmanova G.M. Cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C. *Vestnik KazNMU = Bulletin of KazNMU* 2012;2:188–97 (In Russ.)].
- Lin J.S., Hao T.C., Lyou J.Y. et al. Clinical application of a flow cytometric direct anti-globulin test. *Transfusion* 2009;49:1335–46. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02130.x. PMID: 19320864.
- Dearden C., Wade R., Else M. et al. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood* 2008;111(4):1820–6. DOI: 10.1182/blood-2007-07-101303. PMID: 18055869.
- Chapuy C.I., Nicholson R.T., Aguad M.D. et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion* 2015;55(6):1545–54. DOI: 10.1111/trf.13069. PMID: 25764134.
- Garratty G. Effect of cell-bound proteins on the *in vivo* survival of circulating blood cells. *Gerontology* 1991;37:68–94. PMID: 2055500.
- Chaplin H., Nasongkla M., Monroe M.C. Quantification of red blood cell-bound C3d in normal subjects and random hospitalized patients. *Br J Haematol* 1981;48:69–78. PMID: 6972779.
- Freedman J., Ho M., Barefoot C. Red blood cell-bound C3d in selected hospital patients. *Transfusion* 1982;22:515–20. PMID: 6216638.
- Williams M., Thomas D., Harman C.P. et al. Positive direct antiglobulin tests due to clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27(1):125–7. PMID: 3872623.

**Статья поступила:** 12.05.2017. **Принята в печать:** 07.07.2017.

**Article received:** 12.05.2017. **Accepted for publication:** 07.07.2017.