



Мицура Е.Ф.¹, Волкова Л.И.²

¹ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Гематологические показатели для диагностики наследственного сфероцитоза в практике педиатра

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мицура Е.Ф. – дизайн исследования, сбор и интерпретация данных, написание и правка статьи; Волкова Л.И. – редактирование текста, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Подана: 14.07.2022

Принята: 12.09.2022

Контакты: druglova@mail.ru

Резюме

Цель. Определить показатели гемограммы, которые можно использовать для диагностики наследственного сфероцитоза (НС) в практике педиатра у детей первого года жизни и старше.

Материалы и методы. Были ретроспективно изучены 35 анализов крови детей с НС первого года жизни и 110 анализов крови старших детей с НС в сравнении с 31 анализом здоровых детей первого года жизни и 25 анализами крови здоровых детей старше 1 года, выполненных с помощью автоматического гематологического анализатора. Статистический анализ проводился с помощью теста Манна – Уитни и ROC-анализа.

Результаты. Установлена частота встречаемости патологических изменений гемограммы, определены их пороговые значения для диагностики НС. Для ранней диагностики НС у детей до 1 года допустимо использование следующих показателей: $Ht \leq 31,1\%$, $MCHC/Ht > 1,06$, $Hb/MCHC \leq 3,11$, $Hb/RDW \leq 7,26$, $MCHC/MCV > 0,45$. У детей старше 1 года для этой цели следует использовать значения: $Hb/RDW \leq 9,69$; $RDW > 12,9$; $MCHC/RDW \leq 2,49$; $Hb/MCHC \leq 3,65$; $MCHC/Ht > 0,96$; $MCHC/MCV > 0,44$.

Заключение. При наличии вышеуказанных отклонений гемограммы необходимо проведение дополнительного обследования для уточнения диагноза НС.

Ключевые слова: наследственный сфероцитоз, гемограмма, диагностика, педиатр



Mitsura E.¹, Volkova L.²

¹ Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

The Hematological Indicators in the Diagnostics of Hereditary Spherocytosis in Pediatrician's Practice

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Mitsura E. – research design, data collection and interpretation, writing and editing of the article; Volkova L. – text editing, final approval of the version of the article for publication.

Submitted: 14.07.2022

Accepted: 12.09.2022

Contacts: druglova@mail.ru

Abstract

Purpose. To determine the hemogram parameters that can be used to diagnose hereditary spherocytosis (HS) in pediatrician's practice for children of the first year of life and older.

Materials and methods. Thirty-five blood tests from children with HS in the first year of life and 110 blood tests from older children with HS were retrospectively studied, compared with 31 blood tests from healthy infants and 25 blood tests from healthy children older than 1 year, performed by automatic hematological analyzer. Statistical analysis was done using the Mann-Whitney test and ROC analysis.

Results. The frequency of pathological changes in the hemogram occurrence has been established, and their threshold values for HS diagnosing have been determined. For early diagnosis of HS in children under 1 year of age, the following indicators are acceptable: $Ht \leq 31.1\%$, $MCHC/Ht > 1.06$, $Hb/MCHC \leq 3.11$, $Hb/RDW \leq 7.26$, $MCHC/MCV > 0.45$. In children older than 1 year, the following values should be used for this purpose: $Hb/RDW \leq 9.69$; $RDW > 12.9$; $MCHC/RDW \leq 2.49$; $Hb/MCHC \leq 3.65$; $MCHC/Ht > 0.96$; $MCHC/MCV > 0.44$.

Conclusion. In the presence of the above deviations of the hemogram, an additional examination is necessary to verify the diagnosis of HS.

Keywords: hereditary spherocytosis, hemogram, diagnostics, pediatrician

■ ВВЕДЕНИЕ

В практике педиатра часто встречаются анемии, спектр которых достаточно широк и включает в себя различные по этиологии и патогенезу состояния [1]. Группа гемолитических анемий характеризуется интенсивным разрушением эритроцитов, а также реактивным усилением эритропоэза. В структуре гемолитических анемий преобладают наследственные формы заболеваний, среди которых наиболее часто выявляется наследственный сфероцитоз (НС) [2]. К основным клиническим проявлениям НС относятся: анемия, желтуха, ретикулоцитоз, образование конкрементов в желчном пузыре, спленомегалия [3]. Для определения тяжести заболевания принимают во внимание уровни гемоглобина (Hb), билирубина, число ретикулоцитов.

При легких и бессимптомных формах НС анемия может отсутствовать, однако выявляется повышенный ретикулоцитоз [2].

В современной лабораторной диагностике широко используются автоматические гематологические анализаторы, которые позволяют определять и основные, и дополнительные параметры гемограммы. Эти показатели можно использовать в диагностике анемий различного генеза, в том числе и НС [4]. Удобной с практической точки зрения является классификация анемий по объему эритроцитов (микро-, нормо- и макроцитарные) и концентрации в них гемоглобина (гипер-, нормо- и гипохромные). Для этого учитывают объем эритроцитов (MCV, Mean Corpuscular Volume) и среднее содержание гемоглобина в эритроците (Mean Corpuscular Hemoglobin, MCH). Показатель средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) и распределения эритроцитов по объему (RDW, Red Blood Cell Distribution Width) также относятся к дополнительным параметрам гемограммы. Существует еще одна классификация анемий, основанная на значениях MCV и RDW [2]. Для НС характерны следующие изменения: MCV в норме или снижен, а значения MCHC повышены, отмечается анизоцитоз (увеличение RDW) [5, 6]. Одновременное повышение MCHC и RDW считается характерным для НС [2].

Кроме определяемых гематологическим анализатором показателей гемограммы, некоторые авторы предлагают использовать и расчетные индексы на их основе [7]. Так, R. Christensen и др. (2013) было предложено использовать соотношение MCHC/MCV у новорожденных для скрининга НС [8]. Повышенные значения MCHC характерны для НС по сравнению с другими видами анемий у детей [9, 10]. При сравнении трех стратегий скрининга НС [11] было показано, что MCHC >35,5 г/дл обладает низкой чувствительностью (41%) и высокой специфичностью (94%). Продемонстрировано, что индексы Hb/MCHC, Hb/RDW, MCHC/RDW отражают тяжесть клинического течения НС [12].

Ранняя диагностика НС и тщательное медицинское наблюдение детей раннего возраста позволяют избежать госпитализаций и гемотрансфузий. Кроме того, установление диагноза до гемотрансфузий облегчает постановку диагноза [4]. В клинической практике преимущество отдается простым и надежным методам диагностики НС, поэтому показатели гемограммы и индексы, рассчитанные на их основе, могут быть использованы для диагностики НС.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить показатели гемограммы, которые можно использовать для диагностики НС в практике педиатра.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно изучены показатели общего анализа крови, выполненного с помощью автоматического гематологического анализатора, у детей с верифицированным диагнозом НС, состоящих на диспансерном учете у детского гематолога. Всего изучено 35 анализов крови 17 детей с НС в возрасте от 1 до 12 месяцев включительно, медиана возраста 5 месяцев (2; 8) – группа «НС-1». Для контроля использован 31 анализ крови здоровых детей того же возраста, медиана 3 месяца (2; 5) – группа «Контроль-1». Дополнительно проанализированы показатели гемограммы 20 детей



с НС старше 1 года (всего 110 анализов крови), медиана возраста – 7 лет (3; 10) – группа «НС-2». В качестве контроля использованы 25 анализов крови практически здоровых детей в возрасте старше 1 года (медиана возраста – 10 лет (5; 13)) – группа «Контроль-2».

Данные исследований заносились и анализировались в таблицах MS Excel 2010. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica V.6.1. Количественные показатели представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах (25%–75%), для сравнения данных в двух независимых группах применялся тест Манна – Уитни. Прогностическую значимость различных показателей оценивали с помощью модуля ROC-анализа программы MedCalc v. 11.3. Оценивалась площадь под кривой (AUC) с ее 95% доверительным интервалом (95% CI). Оценка чувствительности (Se) и специфичности (Sp) при оптимальной точке разделения проводилась с помощью индекса Юдена J (Youden's index), который рассчитывался по формуле $J = (Se + Sp) - 1$. Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ($\alpha=0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучены основные показатели гемограммы у детей с НС в сравнении со здоровыми детьми. Приведены значения показателей гемограммы и индексов (Me; 25–75%) для детей первого года жизни (НС-1) и для старших детей (НС-2) в сравнении с соответствующими контролями (Контроль-1 и Контроль-2), тест Манна – Уитни (табл. 1).

Как видно, значения всех определяемых и расчетных показателей статистически значимо отличались у детей с НС от контрольной группы, за исключением значений МСН у детей старше 1 года. Учитывая, что для НС характерно повышение МСНС и снижение гематокрита (Ht), что подтверждается нами при сравнении с контролем, был рассчитан дополнительный показатель МСНС/Ht. При НС у детей до 1 года

Таблица 1
Показатели гемограммы у детей с НС различного возраста и в соответствующих контрольных группах
Table 1

Hemogram parameters and indices in children with HS of different age groups, and in corresponding control groups

Показатель	НС-1	Контроль-1	НС-2	Контроль-2
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,49; 3,07–3,73	4,25; 3,95–4,68*	3,96; 3,64–4,27	4,66; 4,55–4,95*
Гемоглобин, г/л	93; 84,2–101	120; 112–130*	113; 103–121	136; 131–142*
Гематокрит, %	25,7; 22,6–28,6	37,0; 33,4–38,8*	31,3; 28,9–33,7	39,1; 38,3–40,6*
MCV, фл	74,2; 71–78,9	85,3; 81,0–92,3*	77,9; 74,1–81	84,0; 80,5–85,1*
МСН, пг	26,7; 25,9–28,6	28,7; 26,6–31,0*	28,6; 27,1–29,6	28,8; 27,7–29,8
МСНС, г/дл	36,2; 35,2–37	33,1; 32,4–34,0*	36,3; 34,3–37,9	34,7; 34,2–35,4*
RDW, %	18,4; 16–20,8	13,3; 12,5–14,2*	18,4; 16–20,8	11,9; 11,7–12,3*
МСНС/MCV	0,49; 0,46–0,52	0,39; 0,37–0,42*	0,47; 0,42–0,50	0,42; 0,41–0,43*
НВ/МСНС	2,56; 2,26–2,82	3,7; 3,34–3,8*	3,13; 2,89–3,4	3,92; 3,84–4,06*
НВ/RDW	5,36; 4,28–6,49	9,17; 8,67–9,76*	6,16; 4,9–7,33	11,45; 10,7–12,24*
МСНС/RDW	1,97; 1,75–2,36	2,50; 2,35–2,71*	1,98; 1,67–2,18	2,94; 2,82–3,03*

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с группой НС соответствующей возрастной группы.

его значения составили: $Me=1,39$ ($1,28-1,63$), что выше, чем в контрольной группе ($Me=0,90$; $0,84-0,99$; $p<0,0001$). У детей старше 1 года $Me=1,18$ ($1,05-1,30$), что выше, чем в контрольной группе ($Me=0,89$; $0,84-0,93$; $p<0,0001$).

Установлено, что у детей с НС в возрасте до 1 года снижение уровня эритроцитов ниже $3,7 \times 10^{12}/л$ встречалось в 30,9% случаев, снижение гемоглобина ниже 120 г/л – в 72,7%, снижение гематокрита $<37,7\%$ – в 92,6% случаев, снижение показателя MCV ниже 81,1 фл – в 83,3% случаев. Значения MCH были снижены менее 27 пг в 20,4% случаев, повышены более 31,2 пг – в 7,4%. У большинства пациентов выявлены повышенные значения MCHC ($>35,4$ г/дл) – в 74,1%, в 1,9% случаев этот показатель был снижен (менее 31,8 г/дл). Повышение RDW ($>14,5\%$) отмечено в большинстве случаев – 88,9%. У всех пациентов с НС (100%) отмечено повышение ретикулоцитов ($>12\%$), значения которых составили от 14‰ до 217‰, медиана 67‰, интерквартильный размах 47–87‰.

Проанализирована частота встречаемости патологических изменений гемограммы у детей старше 1 года. Так, снижение эритроцитов ниже $3,7 \times 10^{12}/л$ встречалось в 28,2% случаев, снижение гемоглобина менее 120 г/л – в 70,9%, снижение гематокрита $<37,7\%$ – в 90,9% случаев, снижение MCV менее 81,1 фл – в 75,5% случаев. Значения MCH были снижены менее 27 пг в 22,7% случаев, повышены более 31,2 пг – в 6,4%. Повышенные значения MCHC ($>35,4$ г/дл) выявлены в 66,4%, в 9,1% случаев этот показатель был снижен (менее 31,8 г/дл). Повышение RDW ($>14,5\%$) отмечено в большинстве случаев – 85,5%. У всех пациентов с НС (100%) отмечено повышение ретикулоцитов ($>12\%$), значения которых составили от 13‰ до 326‰, медиана 100,5‰, 25–75%: 59–141‰.

Для определения диагностической значимости параметров гемограммы нами выбраны восемь показателей: MCV, MCHC, RDW, отношения MCHC/MCV, Hb/MCHC, Hb/RDW, MCHC/RDW, MCHC/Ht. Для сравнительной количественной оценки использованы значения площади под характеристической кривой (AUC) с ее 95% CI и индекс Юдена (J). В порядке убывания прогностического значения они расположились следующим образом: MCHC/Ht $>$ Hb/MCHC $>$ Hb/RDW $>$ MCHC/MCV $>$ MCHC $>$ RDW $>$ MCV $>$ MCHC/RDW (табл. 2). Подтверждено, что все исследуемые показатели могут быть использованы для диагностики НС, но наиболее значимыми следует признать MCHC/Ht, Hb/MCHC, Hb/RDW, MCHC/MCV.

Таблица 2

Прогностическое значение основных показателей гемограммы для диагностики НС у детей первого года жизни

Table 2

Prognostic values of some hemogram parameters in HS diagnostics for children under 1 year of life

Показатель	AUC; 95% ДИ	Точка разделения	Se, %	Sp, %	J
MCHC/Ht	1,00; 0,94–1,00	$>1,06$	97,1	100	0,97
Hb/MCHC	0,99; 0,93–1,00	$\leq 3,11$	97,1	100	0,97
Hb/RDW	0,99; 0,93–1,00	$\leq 7,26$	97,1	93,6	0,91
MCHC/MCV	0,92; 0,83–0,98	$>0,45$	79,4	100	0,79
MCHC	0,89; 0,78–0,95	$>34,5$ г/дл	88,2	83,9	0,72
RDW	0,89; 0,79–0,96	$>15,6$	74,3	96,8	0,71
MCV	0,87; 0,77–0,94	≤ 79 фл	80,0	83,9	0,64
MCHC/RDW	0,80; 0,68–0,89	$\leq 2,04$	58,8	96,8	0,56



Таблица 3

Прогностическое значение основных показателей гемограммы для диагностики НС у детей старше 1 года

Table 3

Prognostic values of some hemogram parameters in HS diagnostics for children above 1 year of life

Показатель	AUC; 95% ДИ	Точка разделения	Se, %	Sp, %	J
Hb/RDW	0,99; 0,96–1,00	≤9,69	98,2	100	0,98
RDW	0,99; 0,95–1,00	>12,9	96,4	96,0	0,92
MCHC/RDW	0,98; 0,94–1,00	≤2,49	88,2	100	0,88
Hb/MCHC	0,94; 0,88–0,97	≤3,65	90,0	88,0	0,78
MCHC/Ht	0,91; 0,84–0,95	>0,96	83,5	92,0	0,75
MCHC/MCV	0,77; 0,69–0,84	>0,44	71,8	88,0	0,60
MCV	0,76; 0,68–0,83	≤79 фл	60,9	96,0	0,57
MCHC	0,70; 0,62–0,78	>35,7 г/дл	61,8	88,0	0,50

Аналогичное сравнение тех же показателей проведено для детей с НС старше 1 года, результаты расположены в порядке убывания прогностического значения: Hb/RDW > RDW > MCHC/RDW > Hb/MCHC > MCHC/Ht > MCHC/MCV > MCV > MCHC (табл. 3).

Все исследованные лабораторные показатели имели высокую прогностическую ценность ($p < 0,001$), однако значения AUC в целом были ниже, чем при сравнении с детьми первого года жизни, точки разделения также сдвигались (за исключением показателя MCV).

Соотношение MCHC/MCV не превышает по своей прогностической значимости показатель MCHC, его уровни >0,44 характерны для детей с НС на первом году жизни (>0,45 для детей старшего возраста). По данным американских авторов [8], для новорожденных детей с НС характерны значения этого показателя >0,36, что близко к рассчитанному нами значению.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В практике педиатра для диагностики НС можно использовать как дополнительные параметры гемограммы (прежде всего MCV, MCHC, RDW), так и их соотношения. При НС наиболее частыми лабораторными находками были: ретикулоцитоз (100%), снижение гематокрита (90,9–92,6%), анизоцитоз (повышение RDW, 85,5–88,9%), микроцитоз (снижение MCV, 75,5–83,3%), повышение концентрации гемоглобина в эритроците (66,4–74,1%), снижение гемоглобина (70,9–72,7%). У детей первого года жизни при значениях MCHC/Ht >1,06, Hb/MCHC ≤3,11, Hb/RDW ≤7,26, MCHC/MCV >0,45, MCHC >34,5 г/дл можно с высокой долей вероятности предположить наличие наследственного сфероцитоза. У детей старше 1 года такой подход тоже успешно применим, однако диагностическая значимость показателей и пороговые значения несколько отличаются: Hb/RDW ≤9,69; RDW >12,9; MCHC/RDW ≤2,49; Hb/MCHC ≤3,65; MCHC/Ht >0,96; MCHC/MCV >0,44. Педиатру при выявлении подобных сдвигов гемограммы следует определить уровни ретикулоцитов и направить ребенка на консультацию к детскому гематологу.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Khan L. (2018) Anemia in Childhood. *Pediatr. Ann.*, vol. 47, no 2, pp. e42-e47.
2. Blanc L., Wolfe L.C. (2016) General considerations of hemolytic diseases, red cell membrane, and enzyme defects. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 6th ed.* (eds. P. Lanzkowsky, J.M. Lipton, J.D. Fish), Amsterdam, Boston, London: Academic Press, pp. 137–146.
3. Mahajan V., Jain S.K. (2016) Hereditary Spherocytosis. *NeoReviews*, vol. 17, no 12, pp. e697–e704.
4. Kutter D. (2007) Strategy for screening for hereditary spherocytosis. *J. Chinese Clin. Med.*, vol. 2, no 5, pp. 266–272.
5. Narla J., Mohandas N. (2017) Red cell membrane disorders. *Int. J. Lab. Hem.*, vol. 39, suppl. 1, pp. 47–52.
6. Mullier F., Lainey E., Fenneteau O. et al. (2011) Additional erythrocytic and reticulocytic parameters helpful for diagnosis of hereditary spherocytosis: results of a multicentre study. *Ann. Hematol.*, vol. 90, no 7, pp. 759–768.
7. Emilse L., Cecilia H., Maria T.M. et al. (2018) Cryohemolysis, erythrocyte osmotic fragility, and supplementary hematimetric indices in the diagnosis of hereditary spherocytosis. *Blood research*, vol. 53, no 1, pp. 10–17.
8. Christensen R., Yaish H., Henry E. et al. (2013) A simple method of screening newborn infants for hereditary spherocytosis. *J. Appl. Hematol.*, vol. 4, no 1, pp. 27–32.
9. Michaels L.A., Cohen A.R., Zhao H. et al. (1997) Screening for hereditary spherocytosis by use of automated erythrocyte indexes. *The Journal of pediatrics*, vol. 130, no 6, pp. 957–960.
10. Farias M.G., Freitas P.A.C. (2015) Percentage of hyperdense cells: Automated parameter to hereditary spherocytosis screening. *Clin. Biochem.*, vol. 48, no 18, pp. 1341–1343.
11. Tao Y.-F., Deng Z.-F., Liao L. et al. (2015) Comparison and evaluation of three screening tests of hereditary spherocytosis in Chinese patients. *Ann. Hematol.*, vol. 94, no 5, pp. 747–751.
12. Rocha S., Costa E., Rocha-Pereira P. et al. (2011) Complementary markers for the clinical severity classification of hereditary spherocytosis in unsplenectomized patients. *Blood cells, molecules & diseases*, vol. 46, no 2, pp. 166–170.