

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННОГО СФЕРОЦИТОЗА У ДЕТЕЙ

¹Мицура Е. Ф., ²Волкова Л. И.

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

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Введение. Наследственный сфероцитоз (НС) представляет собой группу наследственно обусловленных заболеваний, связанных с изменением состава белков мембраны эритроцитов (спектрин, анкирин, белок полосы 3 и др.) [1, 2]. В результате изменения цитоскелета эритроциты приобретают форму шара (сферы) и после нескольких пассажей через селезенку уменьшаются в объеме и разрушаются. Наследственный сфероцитоз является одной из наиболее частых наследственных гемолитических анемий в мире [3]. Типичными проявлениями наследственного сфероцитоза являются гемолитическая анемия, желтуха, ретикулоцитоз, образование камней в желчном пузыре, спленомегалия и наличие сфероцитов в мазке периферической крови, сниженная осмотическая стойкость эритроцитов, положительный семейный анамнез [2, 3]. Тяжесть состояния определяется по уровням гемоглобина, билирубина, числу ретикулоцитов [1, 4]. Для скрининга предложены несколько методик, большинство из которых требуют применения автоматических геманализаторов 3-го класса или основаны на проточной цитометрии [4]. Известно, что при НС определяется повышенное количество ретикулоцитов с или без анемии, объем эритроцитов (MCV — Mean Corpuscular Volume) в норме или снижен, а концентрация гемоглобина в них повышена (MCHC — Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration). Увеличивается и показатель распределения эритроцитов по объему (RDW — red blood cell distribution width) [2, 3]. Было предложено использовать соотношение MCHC/MCV для скрининга НС у новорожденных [5]. В клинической практике преимущество отдается простым и надежным методам скрининга НС, окончательно диагноз устанавливает врач гематолог после постановки дополнительных тестов.

Цель работы: определить показатели гемограммы, которые можно использовать для диагностики НС в амбулаторной практике.

Материалы и методы. Нами ретроспективно проанализированы показатели общего и биохимического анализов крови, взятых в разные возрастные периоды у 29 детей с верифицированным диагнозом НС, состоящих на диспансерном учете у детского гематолога РНПЦ радиационной медицины и экологии человека. Всего изучено 158 анализов крови. Анализы крови после проведенной спленэктомии не учитывались. Изучение возрастнo-половой структуры показало, что возраст детей и подростков колебался от 1 месяца до 17 лет (медиана возраста составила 4 года), из них мальчиков было 69 %. В качестве контроля использованы анализы крови 25 детей, направленных на консультацию к иммунологу, у которых при углубленном обследовании не было выявлено признаков иммунодефицита или серьезной соматической патологии. Для подсчета показателей общего анализа крови и числа ретикулоцитов был использован автоматический гематологический анализатор.

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 применялись тесты Манна–Уитни, для сравнения частот — показатель χ^2 . Прогностическую значимость различных показателей оценивали с помощью модуля ROC анализа программы MedCalc v. 11.3. Статистически значимой считалась 95 % вероятность различий ($\alpha = 0,05$).

Результаты и обсуждение. Изучены основные показатели гемограммы у детей с НС (табл. 1).

Таблица 1

Показатели гемограммы у детей с НС

Показатель	Медиана, 25–75 %	Минимум–максимум	p (НС-контроль, тест Манна–Уитни)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,87; 3,55–4,18	1,66–5,43	< 0,001
Гемоглобин, г/л	108; 95,8–118	51–146	< 0,001
Гематокрит, %	29,5; 26,5–32,9	19,8–43,3	< 0,001
MCV, фл	76,8; 72,1–80,6	58,3–104	< 0,001
MCH, пг	28; 26–29,5	21,5–33,8	0,033
MCHC, г/дл	36,2; 34,9–37,4	26,3–44,6	0,001
MCHC/MCV	0,476; 0,438–0,506	0,253–0,647	< 0,001
RDW, %	18,4; 16–20,8	11,2–52,5	< 0,001
Ретикулоциты, ‰	81; 53–128	10–326	–
Общий билирубин, мкмоль/л	28,6; 16,4–46,7	5–203,1	< 0,001

При сравнении показателей установлены значимые различия всех показателей основной группы с группой контроля ($p < 0,05$). Определение ретикулоцитов у детей контрольной группы не выполнялось, поэтому сравнение с группой НС не проводилось.

Установлено, что снижение уровня эритроцитов ниже $3,7 \times 10^{12}/л$ встречалось в 39,2 % (32,0–47,0) случаев, снижение гемоглобина ниже 120 г/л — в 77,9 % (70,7–83,7), снижение гематокрита $< 37,7\%$ — в 94,2 % (89,1–97,0) случаев, снижение показателя MCV ниже 81,1 фл — в 78,7 % (71,6–84,5) случаев. Значения MCH были снижены менее 27 пг в 33,3 % (26,6–41,3) случаев, повышены более 31,2 пг — в 5,8 % (2,9–10,8). У большинства пациентов выявлены повышенные значения MCHC ($> 35,4$ г/дл) — в 65,4 % (57,5–72,5), в 7,8 % (4,4–13,3) случаев этот показатель был снижен (менее 31,8 г/дл). Повышение RDW ($> 14,5\%$) отмечено в большинстве случаев — 85,6 % (79,1–90,4). Повышение общего билирубина ($> 20,5$ мкмоль/л) встречалось в 67 % (59,4–74,0) случаев.

Далее нами проведен ROC анализ пяти показателей гемограммы (MCV, MCH, MCHC, RDW, отношение MCHC/MCV) для установления их прогностической ценности в диагностике НС. Ниже представлены результаты сравнения площадей под характеристической кривой (AUC), с 95 % доверительным интервалом (ДИ) оценки площади, находилась точка разделения, оценивалась чувствительность (Se) и специфичность (Sp) показателей гемограммы при использовании найденной точки разделения. Показатели расположены в порядке убывания AUC (табл. 2).

Таблица 2

Прогностическое значение основных показателей гемограммы для диагностики НС у детей

Показатель	AUC	95% ДИ	Точка разделения	Se, %	Sp, %
RDW	0,985	0,954–0,997	$> 12,9$	96,1	96,0
MCV	0,798	0,731–0,854	≤ 79	67,7	96,0
MCHC/MCV	0,795	0,728–0,851	$> 0,45$	70,6	92,0
MCHC	0,705	0,633–0,771	$> 35,7$	60,8	88,0
MCH	0,633	0,558–0,703	≤ 27	34,2	92,0

Наиболее характерными изменениями показателей гемограммы у детей с НС были RDW, MCV, отношение MCHC/MCV, MCHC. Все исследованные лабораторные показатели имели высокую прогностическую ценность. Изменения гемограммы при НС включают анизоцитоз (повышение RDW), уменьшение объема клеток (MCV) при повышении концентрации гемоглобина в одном эритроците (MCHC). Соотношение MCHC/MCV превышает по своей прогностической значимости показатель MCHC, и рекомендуется для амбулаторной практики, т. к. повышение RDW и снижение MCV характерно для железодефицитной анемии и других состояний.

Заключение. При НС наиболее частыми лабораторными находками были: снижение гематокрита (94,2 %), анизоцитоз (повышение RDW, 85,6 %), снижение гемоглобина (77,9 %), микроцитоз (снижение MCV, 78,7 %), повышение концентрации гемоглобина в эритроците (65,4 %). Для ранней диагностики НС у детей можно использовать следующие показатели: $RDW > 12,9\%$, $MCV \leq 79$ фл, отношение $MCHC/MCV > 0,45$, уровень $MCHC > 35,7$ г/дл. При наличии анемии и вышеуказанных отклонений гемограммы следует определить уровни ретикулоцитов, билирубина, оценить наличие спленомегалии, и направить ребенка на консультацию к детскому гематологу.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Практическое руководство по детским болезням. Т. IV. Гематология/онкология детского возраста / под ред. А. Г. Румянцева, Е. В. Самочатовой. Москва : Медпрактика-М, 2004. 792 с.*
2. *Lanzkowski, P. Manual of pediatric hematology and oncology / P. Lanzkowski. 4th ed. Elsevier Inc., 2005. 832 p.*
3. *Современные представления о наследственном микросфероцитозе / А. Г. Максимов [и др.] // Вестник гематологии. 2009. Т. V, № 3. С. 36–44.*
4. *Новикова, И. А. Клиническая и лабораторная гематология : учеб. пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. Минск : Вышэйшая школа, 2013. 446 с.*
5. *A simple method of screening newborn infants for hereditary spherocytosis / R. Christensen [et al.] // Journal of Applied Hematology. 2013. Vol.4, N 1. P. 27–32.*

Possibilities of hematological indices use in diagnosis of hereditary spherocytosis in children

Mitsura E. F., Volkova L. I.

Hereditary spherocytosis (HS) is the most common disease from the group of hereditary hemolytic anemias. The disease is characterized by a decrease in hemoglobin, anisocytosis, an increase in the reticulocytes number and bilirubin level and splenomegaly. To determine hemogram parameters that can be used to diagnose HS in outpatient practice, we studied 158 blood tests of children with HS compared with the control group. The frequency of abnormal hemogram results was determined, and their threshold values for the diagnosis of HS were determined. For early diagnosis of HS in children, the following indicators can be used: $RDW > 12.9\%$, $MCV \leq 79$ fl, $MCHC/MCV$ ratio > 0.45 , $MCHC$ level > 35.7 g/dL. In the presence of anemia and the above deviations of the hemogram, additional examination should be conducted to verify the diagnosis of HS.