



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.4.013>  
УДК 616.155.194.18-053.2-079.4



Мицура Е.Ф.<sup>1</sup>✉, Волкова Л.И.<sup>2</sup>, Ромашевская И.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

<sup>2</sup> Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

## Дифференциальная диагностика наследственного сфероцитоза и аутоиммунной гемолитической анемии у детей при помощи гематологических показателей

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция, дизайн и написание статьи – Мицура Е.Ф., Ромашевская И.П., Волкова Л.И.; сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов – Мицура Е.Ф.; окончательное одобрение рукописи – Волкова Л.И.

Подана: 20.08.2024

Принята: 18.10.2024

Контакты: ronco-gomel@mail.ru

### Резюме

**Цель.** Определить показатели гемограммы, которые можно использовать для дифференциальной диагностики наследственного сфероцитоза и аутоиммунной гемолитической анемии у детей старше 1 года.

**Материалы и методы.** Были ретроспективно изучены анализы крови 56 детей с наследственным сфероцитозом и 31 ребенка с аутоиммунной гемолитической анемией, выполненные с помощью автоматического гематологического анализатора. Учитывались значения ретикулоцитов, рассчитывались отношения MCHC/MCV, Hb/MCHC, Hb/RDW, MCHC/RDW и MCHC/Ht. Статистический анализ проводился с помощью теста Манна – Уитни и ROC-анализа.

**Результаты.** Установлена частота встречаемости патологических изменений гемограммы, определены их пороговые значения для дифференциальной диагностики наследственного сфероцитоза и аутоиммунной гемолитической анемии. При наследственном сфероцитозе чаще встречаются повышенные значения ретикулоцитов (>23%), RDW (>12,6%) и MCHC (>34,9 г/дл) и меньшие значения MCV ( $\leq 78,5$  фл) по сравнению с группой аутоиммунной гемолитической анемии. Наилучшее прогностическое значение для наследственного сфероцитоза имеет отношение MCHC/MCV, его уровни >0,45 соответствуют наследственному сфероцитозу (AUC 0,76; 95% CI 0,66–0,85; Se 62,5%, Sp 90,3%).

**Заключение.** При наличии у ребенка признаков гемолитической анемии в практике педиатра и детского гематолога необходимо определить уровень ретикулоцитов и провести первичную дифференциальную диагностику наследственного сфероцитоза и аутоиммунной гемолитической анемии. При значениях отношения MCHC/MCV >0,45 диагностируется наследственный сфероцитоз, после чего определяется дальнейший объем обследования.

**Ключевые слова:** наследственный сфероцитоз, аутоиммунная гемолитическая анемия, гемограмма, дифференциальная диагностика

Mitsura E.<sup>1</sup>✉, Volkova L.<sup>2</sup>, Ramashevskaya I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

<sup>2</sup> Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## The Differential Diagnosis of Hereditary Spherocytosis and Autoimmune Hemolytic Anaemia in Children by Means of Hematological Indicators

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** concept, design and writing – Mitsura E., Ramashevskaya I., Volkova L.; data collection and processing, analysis and interpretation of results – Mitsura E.; final approval of the manuscript – Volkova L.

Submitted: 20.08.2024

Accepted: 18.10.2024

Contacts: ronco-gomel@mail.ru

### Abstract

---

**Purpose.** To determine hemogram parameters that can be used for differential diagnostics of hereditary spherocytosis (HS) and autoimmune hemolytic anemia (AIHA) in children above 1 year of age.

**Materials and methods.** Blood tests performed using an automatic hematology analyzer of 56 children with HS and 31 children with AIHA were retrospectively studied. Reticulocyte count values were taken into account, MCHC/MCV, Hb/MCHC, Hb/RDW, MCHC/RDW and MCHC/Ht ratios were calculated. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney test and ROC analysis.

**Results.** The frequency of pathological changes in the hemogram occurrence was established, their threshold values for differential diagnostics of HS and AIHA were determined. In HS, elevated reticulocyte counts (>23%), RDW (>12.6%), MCHC (>34.9 g/dL) and lower MCV values ( $\leq$ 78.5 fl) were more common compared to the AIHA group. The MCHC/MCV ratio has the best prognostic value for HS, its levels >0.45 correspond to HS (AUC 0.76; 95% CI 0.66–0.85; Se 62.5%, Sp 90.3%).

**Conclusion.** In the practice of a pediatrician and pediatric hematologist, when a child has signs of hemolytic anemia, it is necessary to determine the reticulocyte level and conduct a primary differential diagnosis between HS and AIHA. If the MCHC/MCV ratio is >0.45, HS is diagnosed, thereafter the further plan of examination is determined.

**Keywords:** hereditary spherocytosis, autoimmune hemolytic anemia, hemogram, differential diagnosis

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Гемолитические анемии (ГА) у детей представляют собой обширную группу заболеваний, различающихся по этиологии, патогенезу, клинической картине, методам лечения. Главным признаком ГА является уменьшение продолжительности жизни эритроцитов, что сопровождается реактивным усилением эритропоэза. Для определения тяжести заболевания принимают во внимание уровни гемоглобина (Hb),



билирубина, число ретикулоцитов [1]. В структуре гемолитических анемий преобладают наследственные формы заболеваний, среди которых наиболее часто выявляется наследственный сфероцитоз (НС) [2]. Среди приобретенных форм ГА, не связанных с аномалиями эритроцитов, чаще всего регистрируется аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) [3, 4].

Для лабораторной диагностики ГА у детей широко используются автоматические гематологические анализаторы, которые позволяют определять и основные, и дополнительные параметры гемограммы. Эти показатели можно использовать в диагностике анемий различного генеза [5]. Для этого учитывают объем эритроцитов (Mean Corpuscular Volume, MCV) и среднее содержание гемоглобина в эритроците (Mean Corpuscular Hemoglobin, MCH). Показатели средней концентрации гемоглобина в эритроците (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, MCHC) и распределения эритроцитов по объему (Red Blood Cell Distribution Width, RDW) также относятся к дополнительным параметрам гемограммы. Для НС характерны следующие изменения: появление сфероцитов и повышение уровня ретикулоцитов в периферической крови, MCV в норме или снижен, а значения MCHC повышены, отмечается анизоцитоз (увеличение RDW) [6–8]. Одновременное повышение MCHC и RDW считается характерным для НС [1]. АИГА обычно нормоцитарная с появлением сфероцитов и ретикулоцитозом периферической крови [9].

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 [10]. Повышенные значения MCHC характерны для НС по сравнению с другими видами анемий у детей [8, 11, 12]. продемонстрировано, что индексы Hb/MCHC, Hb/RDW, MCHC/RDW отражают тяжесть клинического течения НС [13].

Нами ранее была показана возможность первичной диагностики НС с помощью отношений показателей гемограммы (индексов) MCHC/MCV, Hb/MCHC, Hb/RDW и MCHC/RDW и был предложен дополнительный индекс – отношение MCHC и гематокрита (Ht) (MCHC/Ht) [14].

Тактика лечения и последующего наблюдения пациентов с НС и АИГА отличается, а ранняя диагностика НС и тщательное медицинское наблюдение детей позволяет избежать госпитализаций и гемотрансфузий. Поэтому возникает необходимость дифференциальной диагностики этих ГА различного генеза, желательна с помощью простых методик, доступных для педиатров, без использования специальных методов [12].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить показатели гемограммы, которые можно использовать для дифференциальной диагностики НС с АИГА у детей старше 1 года.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно на базе онкологического гематологического отделения для детей РНПЦ радиационной медицины и экологии человека изучены анализы крови 56 детей с НС старше 1 года жизни и 31 ребенка с АИГА, выполненные с помощью автоматического гематологического анализатора. Учитывались значения ретикулоцитов,

рассчитывались отношения МСНС/MCV, Hb/MCHC, Hb/RDW, MCHC/RDW и MCHC/Ht. Возраст пациентов с НС был от 1 года до 17 лет, медиана 7 лет, мальчиков было 68%. В группе с АИГА возраст пациентов составил от 1 года до 17 лет, медиана 10 лет, 56% мальчиков. Различий по возрасту не установлено ( $p=0,23$ , тест Манна – Уитни).

Данные исследований заносились в таблицы MS Excel 2010 для последующего анализа. 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 (cut-off) проводилась с помощью индекса Юдена (J) (Youden's index), который рассчитывался по формуле  $J = (Se + Sp) - 1$ . Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ( $p < 0,05$ ).

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучены основные показатели гемограммы и значения эритроцитарных индексов у детей с НС в сравнении с пациентами с АИГА. Приведены значения показателей гемограммы и индексов (Me; 25–75%), значимость различий рассчитана с помощью теста Манна – Уитни (табл. 1).

Как видно, значения определяемых и расчетных показателей статистически значимо отличались у детей с НС и АИГА, за исключением значений MCH и индексов Hb/MCHC и Hb/RDW. Значения эритроцитов, гемоглобина и гематокрита отражают тяжесть течения анемического синдрома, поэтому не могут быть использованы для дифференциальной диагностики гемолитических анемий.

Проанализирована частота встречаемости патологических изменений гемограммы у детей с НС. Так, снижение числа эритроцитов менее  $3,7 \times 10^{12}/л$  встречалось

**Таблица 1**  
**Показатели гемограммы и значения эритроцитарных индексов у детей с НС и АИГА**  
**Table 1**  
**Hemogram parameters and erythrocytic indices in children with HS and AHA**

| Показатель                     | НС, n=56         | АИГА, n=31      | p      |
|--------------------------------|------------------|-----------------|--------|
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | 3,69; 3,36–4,26  | 3,09; 2,56–4,44 | 0,026  |
| Гемоглобин, г/л                | 104; 90,5–116,5  | 91,3; 78,3–113  | 0,028  |
| Гематокрит, %                  | 28,5; 25,3–33,1  | 34,6; 25,7–36,9 | 0,046  |
| MCV, фл                        | 76,9; 73,3–80,9  | 81,4; 79,0–85,0 | <0,001 |
| MCH, пг                        | 27,7; 26,2–29,0  | 28,7; 26,1–30,7 | 0,242  |
| MCHC, г/дл                     | 36,0; 34,8–37,0  | 33,8; 32,9–35,7 | <0,001 |
| RDW, %                         | 18,0; 15,6–27,3  | 14,8; 10,3–20,9 | <0,001 |
| Ретикулоциты, ‰                | 81,5; 45,5–109,5 | 5,6; 1,8–11,3   | <0,001 |
| MCHC/MCV                       | 0,47; 0,42–0,51  | 0,41; 0,39–0,43 | <0,001 |
| Hb/MCHC                        | 2,86; 2,52–3,33  | 2,78; 2,36–3,53 | 0,361  |
| Hb/RDW                         | 5,50; 3,86–6,62  | 5,80; 4,94–7,42 | 0,059  |
| MCHC/RDW                       | 1,96; 1,30–2,26  | 2,33; 1,70–3,30 | 0,007  |
| MCHC/Ht                        | 1,32; 1,07–1,45  | 0,97; 0,88–1,42 | 0,030  |



в 50,0% случаев, снижение гемоглобина менее 110 г/л – в 57,1%, снижение гематокрита <37,7% – в 96,4% случаев, снижение MCV менее 81,1 фл – в 75,0% случаев. Значения MCH были снижены менее 27 пг в 35,7% случаев, повышены более 31,2 пг – в 7,1%. Повышенные значения MCHC (>35,4 г/дл) выявлены в 62,5% случаев, в 8,9% случаев этот показатель был снижен (менее 31,8 г/дл). Повышение RDW (>14,5%) отмечено в большинстве случаев – 80,4%. У 94,6% пациентов с НС отмечено повышение уровня ретикулоцитов (>12‰), значения которых составили от 10‰ до 312‰, медиана 81,5‰ (25–75%: 46–110‰). В группе детей с АИГА снижение числа эритроцитов менее  $3,7 \times 10^{12}/л$  встречалось в 64,5% случаев, снижение гемоглобина менее 110 г/л – в 71,0%, снижение гематокрита <37,7% – в 77,4% случаев, снижение MCV менее 81,1 фл – в 45,2% случаев. Значения MCH были снижены менее 27 пг в 32,3% случаев, повышены более 31,2 пг – в 16,1%. Повышенные значения MCHC (>35,4 г/дл) выявлены в 29,0% случаев, в 16,1% случаев этот показатель был снижен (менее 31,8 г/дл). Повышение RDW (>14,5%) отмечено у 51,6% детей. У 22,6% пациентов с АИГА отмечено повышение уровня ретикулоцитов (>12‰), значения которых составили от 1‰ до 237‰, медиана 5,6‰ (25–75%: 1,8–11,3‰).

Для определения диагностической значимости параметров гемограммы и индексов нами выбраны восемь показателей: MCV, MCHC, RDW, ретикулоциты, отношения MCHC/MCV, 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) (табл. 2).

Подтверждено, что все исследуемые показатели могут быть использованы для диагностики НС (нижние границы 95% CI для AUC превышают 0,5). В порядке убывания прогностического значения они расположились следующим образом: ретикулоциты > MCHC/MCV > MCV > MCHC > RDW > MCHC/RDW > MCHC/Ht > Hb/RDW. Таким образом, наиболее значимыми параметрами следует признать: ретикулоциты, MCHC/MCV, MCV, MCHC. Поскольку значения ретикулоцитов могут отражать активность регенерации костного мозга при любой ГА, мы считаем, что использовать их для дифференциальной диагностики некорректно. Соотношение MCHC/MCV (AUC 0,76) превышает по своей прогностической значимости показатели MCHC и MCV (AUC 0,73) и имеет более высокую специфичность (90,3%) при точке

**Таблица 2**  
**Прогностическое значение некоторых показателей гемограммы и индексов для дифференциальной диагностики НС и АИГА у детей**  
**Table 2**

**Prognostic values of some hemogram parameters and indices in HS and AIHA differential diagnostics**

| Показатель      | AUC; 95% CI     | cut-off | Se, % | Sp, % | J    |
|-----------------|-----------------|---------|-------|-------|------|
| MCV, фл         | 0,73; 0,62–0,82 | ≤78,5   | 64,3  | 83,9  | 0,48 |
| MCHC, г/дл      | 0,73; 0,63–0,82 | >34,9   | 69,6  | 71,0  | 0,41 |
| RDW, %          | 0,72; 0,61–0,81 | >12,6   | 96,4  | 45,2  | 0,42 |
| Ретикулоциты, ‰ | 0,94; 0,87–0,98 | >23     | 91,1  | 93,6  | 0,85 |
| MCHC/MCV        | 0,76; 0,66–0,85 | >0,45   | 62,5  | 90,3  | 0,53 |
| Hb/RDW          | 0,62; 0,51–0,72 | ≤4,28   | 32,1  | 100   | 0,32 |
| MCHC/RDW        | 0,68; 0,57–0,77 | ≤2,29   | 78,6  | 54,8  | 0,33 |
| MCHC/Ht         | 0,64; 0,53–0,74 | >1,04   | 76,8  | 58,1  | 0,35 |

разделения  $>0,45$ . Как показано нами ранее [14], уровень МСНС/МСV  $> 0,44$  позволяет диагностировать НС по сравнению со здоровыми детьми старше 1 года, что очень близко к рассчитанному нами значению.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В практике педиатра и детского гематолога при наличии у ребенка признаков гемолитической анемии необходимо определить уровень ретикулоцитов и провести первичную дифференциальную диагностику между НС и АИГА. Для НС характерны повышенные значения ретикулоцитов ( $>23\%$ ), RDW ( $>12,6\%$ ) и МСНС ( $>34,9$  г/дл) и меньшие значения МCV ( $\leq 78,5$  фл) по сравнению с группой АИГА. Для дифференциальной диагностики достаточно использовать отношение МСНС/МСV, при значениях которого  $>0,45$  диагностируется НС (AUC 0,76; 95% CI 0,66–0,85; Se 62,5%, Sp 90,3%). Педиатру при выявлении подобных сдвигов гемограммы следует определить уровень ретикулоцитов и направить ребенка на консультацию к детскому гематологу для установления дальнейшего объема обследования.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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.
2. Mahajan V., Jain S.K. Hereditary Spherocytosis. *NeoReviews*. 2016;17(12):e697–e704. doi: 10.1542/neo.17-12-e697
3. Packman C.H. The clinical pictures of autoimmune hemolytic anemia. *Transfus. Med. Hemother.* 2015;42(5):317–324. doi: 10.1159/000440656
4. Hill A., Hill Q.A. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2018;2018(1):382–389. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.382
5. Shean R.C., Williams M.C., Rets A.V. Advances in Hematology Analyzers Technology. *Clin. Lab. Med.* 2024;44(3):377–386. doi: 10.1016/j.cll.2024.04.001
6. Mullier F., Lainey E., Fenneteau O., et al. Additional erythrocytic and reticulocytic parameters helpful for diagnosis of hereditary spherocytosis: results of a multicentre study. *Ann. Hematol.* 2011;90(7):759–768. doi: 10.1007/s00277-010-1138-3
7. Emilse L., Cecilia H., Maria T.M., et al. Cryohemolysis, erythrocyte osmotic fragility, and supplementary hematimetric indices in the diagnosis of hereditary spherocytosis. *Blood research.* 2018;53(1):10–17. doi: 10.5045/br.2018.53.1.10
8. Kutter D., Gulbis B. Hereditary spherocytosis veiled by anemia and iron deficiency. *Clin. Lab.* 2005;51(7–8):411–418.
9. Michalak S.S., Olewicz-Gawlik A., Rupa-Matysek J., et al. Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives. *Immun. Ageing.* 2020;17(1):38. doi: 10.1186/s12979-020-00208-7
10. Christensen R., Yaish H., Henry E., et al. A simple method of screening newborn infants for hereditary spherocytosis. *J. Appl. Hematol.* 2013;4(1):27–32.
11. Farias M.G., Freitas P.A.C. Percentage of hyperdense cells: Automated parameter to hereditary spherocytosis screening. *Clin. Biochem.* 2015;48(18):1341–1343. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.07.025
12. Liao L., Xu Y., Wei H., et al. Blood cell parameters for screening and diagnosis of hereditary spherocytosis. *J. Clin. Lab. Anal.* 2019 May;33(4):e22844. doi: 10.1002/jcla.22844
13. Rocha S., Costa E., Rocha-Pereira P., et al. Complementary markers for the clinical severity classification of hereditary spherocytosis in unsplenectomized patients. *Blood cells, molecules & diseases.* 2011;46(2):166–170. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.11.001
14. Mitsura E., Volkova L. The Hematological Indicators in the Diagnostics of Hereditary Spherocytosis in Pediatrician's Practice. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe.* 2022;8(3):324–330. doi: 10.34883/Pl.2022.8.3.012 (in Russian)