

KAUNO MEDICINOS UNIVERSITETAS

Rosita Kiudeliene

**GELEŽIES STOKOS DIAGNOSTIKOS
YPATUMAI ANKSTYVOJO
AMŽIAUS VAIKAMS**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (07 B)

Kaunas, 2009

Disertacija rengta 2004–2008 metais Kauno medicinos universitete.

Mokslinis vadovas

Doc. dr. R. Griniūtė (Kauno medicinos universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B)

TURINYS

SANTRUMPOS.....	5
1. ĮVADAS.....	6
2. DARBO TIKSLAS, UŽDAVINIAI.....	9
3. LITERATŪROS APŽVALGA.....	10
3.1. Geležies stokos anemijos istoriniai aspektai.....	10
3.2. Geležies metabolizmas.....	10
3.3. Geležis organizme.....	13
3.3.1. Funkcinė geležis.....	13
3.3.2. Transportinė geležis.....	13
3.3.3. Geležies atsargos.....	13
3.4. Geležies stokos priežastys kūdikystėje.....	14
3.5. Geležies stokos simptomai.....	15
3.6. Rodmenys, padedantys nustatyti geležies stoką.....	17
3.6.1. Hemoglobinas, hematokritas (Ht).....	17
3.6.2. Vidutinis eritrocito dydis (MCV).....	18
3.6.3. Vidutinis eritrocitų hemoglobinas (MCH).....	18
3.6.4. Vidutinė eritrocitų hemoglobino koncentracija (MCHC).....	19
3.6.5. Eritrocitų apimties variacija (RDW).....	19
3.6.6. Retikulocitai.....	20
3.6.7. Kaulų čiulpų tyrimas.....	21
3.6.8. Feritinas.....	21
3.6.9. Geležies (Fe) kiekis serume, totalinis gebėjimas sujungti geležį (TGSG).....	21
3.6.10. Transferinas, transferino prisotinimas (TP).....	21
3.6.11. Tirpūs transferino receptoriai.....	22
3.6.12. Eritrocitų cinko protoporfirinas (Zn-PP).....	22
3.7. Geležies stokos ir geležies stokos anemijos kriterijai.....	23
3.8. Geležies stokos profilaktika.....	24
3.9. Geležies preparatų šalutinis poveikis ir toksiškumas.....	25
4. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODIKA.....	26
4.1. Tyrimo vieta, laikas ir tiriamųjų atranka.....	26
4.2. Tiriamieji.....	27
4.3. Tyrimo eiga ir procedūros.....	28
4.3.1. Hematologinis kraujo tyrimas.....	29
4.3.2. Biocheminiai kraujo tyrimai.....	30

5.	STATISTINIS GAUTŲ DUOMENŲ APDOROJIMAS	32
6.	REZULTATAI	33
6.1.	Geležies stokos išsivystymą įtakančių faktorių nustatymas	33
6.2.	Hematologinių kraujo rodmenų, būdingų geležies stokai, palyginimas tiriamųjų grupėse	35
6.3.	Biocheminių kraujo rodmenų, būdingų geležies stokai, palyginimas tiriamųjų grupėse	38
6.4.	Hematologinių ir biocheminių kraujo rodmenų prognostinės vertės geležies stokai diagnozuoti	40
6.5.	Hemoglobino kiekio retikuliocituose diagnostinė ir prognostinė vertė geležies stokai diagnozuoti	43
7.	REZULTATŲ APTARIMAS	46
8.	IŠVADOS	51
9.	REKOMENDACIJOS	52
10.	LITERATŪRA	53
11.	PUBLIKACIJŲ DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS	65
12.	PRIEDAI	67

SANTRUMPOS

CHr – hemoglobino kiekis retikuliocite

CRB – C reaktyvinis baltymas

Fe – geležis

GS – geležies stoka

GSA – geležies stokos anemija

Hb – hemoglobinas

Ht – hematokritas

KČ – kaulų čiulpai

MCH – vidutinis eritrocitų hemoglobinas

MCV – vidutinis eritrocitų tūris

mėn. – mėnuo

pav. – paveikslas

PI – pasikliautiems intervalas

proc. – procentai

PSO – Pasaulinė sveikatos organizacija

RDW – eritrocitų apimties variacija

S – sveikas

SE – standartinė paklaida

TGSG – totalinis gebėjimas sujungti geležį

TP – transferino prisotinimas

tTfr – tirpūs transferino receptoriai

Zn – PP – eritrocitų cinko protoporfirinas

1. ĮVADAS

Geležies stoka (GS) – dažniausias mitybos sutrikimas pasaulyje. Galutinė geležies stokos stadija yra anemija. Šia liga pasaulyje serga daugiau kaip 500 milijonų žmonių [1, 2]. 1980 metais Pasaulinė sveikatos organizacija (PSO) paskelbė, kad geležies stokos anemija serga 43 procentai vaikų iki 4 metų [3]. Pastarųjų metų duomenimis išplėtotos ekonomikos šalyse geležies stokos anemija serga 1–8 proc. vaikų, besivystančiose šalyse – 30–51 proc. [4, 5, 6]. Estijoje 2002–2003 metais ištyrus 9–12 mėnesių kūdikius geležies stoka rasta 14 proc. vaikų, geležies stokos anemija – 9,4 proc. [7]. Lietuvoje epidemiologinių studijų apie vaikų sergamumą geležies stokos anemija nėra atlikta. Lietuvos sveikatos informacinio centro duomenimis 2004–2007 metais anemijos paplitimas tarp 0–17 metų vaikų svyravo nuo 12,5 iki 11 atvejų 1000 vaikų [8]. Šiaulių krašte tirti 6–17 metų vaikai. Iš jų 10,1 proc. vaikų diagnozuota anemija [9].

Vaikų geležies stokos anemija – tai liga, kurios metu organizme sumažėja geležies. Dėl to eritrocite sumažėja hemoglobino kiekis ir koncentracija, mažėja ląstelės tūris, keičiasi eritrocito forma, sutrinka deguonies patekimas į audinius, vystosi audinių hipoksija. Daugelio tyrėjų duomenimis didžiausią riziką susirgti geležies stokos anemija turi 6–24 mėn. vaikai bei paaugliai [10, 11, 12]. Kūdikiams ir jaunesniojo amžiaus vaikams dažniausia geležies stokos anemijos priežastis yra spartus augimas bei netinkama mityba. Dėl šių priežasčių didėja geležies poreikis, greičiau išsenka geležies atsargos kaulų čiulpuose [13, 14].

Problemų aktualumas. Per pastaruosius tris dešimtmečius išplėtotos ekonomikos šalyse geležies stokos anemija mažėjo. Tačiau besiplėtojančios ekonomikos šalyse ji vis dar paplitusi. JAV nuo 1988 iki 2000 metų geležies stokos anemija 6–24 mėnesių vaikams sumažėjo nuo 3 iki 2 proc., o Meksikoje liko 20 proc. [15, 16]. Vis dar diagnozuojama labai sunkių geležies stokos anemijos formų.

Geležies stoka ir lengva geležies stokos anemija dažnai neatpažįstama, nes nėra specifinių klinikinių simptomų. Būtina laiku įtarti ir diagnozuoti šią ligą, nes geležies stoka ir vėliau besivystanti anemija trikdo augančių vaikų nervų sistemos veiklą. Ben-Shachar teigia, kad geležies trūkumas mažina dopamino receptorių kiekį smegenyse, todėl sutrinka nervinio impulso perdavimas [17]. Trūkstant šio mikroelemento, sulėtėja kūdikių ir vaikų psichomotorinis, kalbos vystymasis, sutrinka pažintinės funkcijos, dėmesio koncentravimas [18, 19, 20]. Atlikti tyrimai, kurie įrodo, kad geležies stokos anemija kūdikystėje gali sukelti ilgai trunkančius ir negrįžtamus pažintinių funkcijų sutrikimus [21, 22]. Oski ištyrė 9–12 mėnesių kūdikius ir nustatė, kad žalingas poveikis smegenims atsiranda, kai trūksta geležies, bet dar neišsivysčiusi anemija [23].

Siekiant išvengti geležies stokos anemijos bei jos pasekmių ir laiku ją nustatyti, kuriami nauji diagnostikos metodai, profilaktikos programos [24, 25]. Nėra vienintelio tyrimo, kuris patvirtintų geležies stokos anemiją. Dažniausiai atliekama keletas klinikinių bei biocheminių tyrimų, tačiau iki šiol nėra vieningos nuomonės dėl „auksinio standarto“, kuris galėtų padėti diagnozuoti geležies stoką, ypač 6–24 mėnesių vaikams, sparčiai augantiems ir besivystantiems. Atskiros studijos pasirenka skirtingus tyrimus geležies stokai nustatyti. Ullrich [26] pasirinko transferino saturaciją, Olivares [27] – feritiną, transferino prisotinimą (TP) ir vidutinį eritrocitų tūrį (MCV), Vendt [7] – tirpius transferino receptorius (tTfr). Diskutuojama ir dėl hemoglobino normos tokio amžiaus vaikams. PSO duomenimis Hb <110 g/l rodo esant anemiją. Amerikiečių nuomone, žemutinė hemoglobino normos riba turi būti 105 g/l [28], estai ir švedai įrodinėja, kad riba – 101 g/l [7, 29], britai – 95 g/l [30]. Vis daugiau studijų įrodo, kad vien tik hemoglobino tyrimas blogai nustato geležies stoką 6–24 mėnesių vaikams, nes nėra vieningos nuomonės dėl žemutinės hemoglobino normos ribos [31, 32].

Darbo naujumas ir praktinė reikšmė. Pastaraisiais metais, ieškant naujų geležies stokos diagnostikos metodų, atkreiptas dėmesys į retikuliocitus. Tai jauni, nesubrendę eritrocitai, iš kaulų čiulpų greitai patenkantys į kraujotaką ir išbūnantys joje 1–2 dienas. Hemoglobino kiekis retikuliocyte (CHR) netiesiogiai rodo geležies atsargas kaulų čiulpuose ir padeda anksti nustatyti geležies stokos eritropoezę [33]. Teigiama, kad CHR tyrimas suaugusiesiems padeda anksčiau pradėti gydymą geležies preparatais bei eritropoetinu ir sulaukti gerų rezultatų [34, 35, 36]. Mast įrodė, kad hemoglobino kiekis retikuliocyte leidžia anksti nustatyti funkcinę geležies stoką suaugusiesiems [37]. Vaikams tokie tyrimai neatlikti. Nežinoma, ar kinta hemoglobino kiekis retikuliocyte vaikui augant, nes tokių studijų nėra atlikta. Hemoglobino kiekis retikuliocyte svarbus dar ir tuo, kad nekinta infekcijų metu ir gana tiksliai rodo geležies atsargas kaulų čiulpuose [33, 38]. Ypač pabrėžiama, kad tikslinga būtų atlikti tyrimus baltaodžiams vaikams, nes daugelyje studijų dalyvavo juodaodžiai ar ispanų kilmės vaikai [26]. Stoffman tyrė vaikus bei paauglius ir nustatė, kad hemoglobino kiekis retikuliocituose kartu su hematologiniu kraujo tyrimu leidžia anksti įtarti geležies stoką ir anemiją [39].

Sunkią geležies stokos anemiją diagnozuoti lengva. Tačiau daug svarbiau įtarti geležies stoką bei nustatyti beprasidedančią anemiją. Labai svarbu žinoti dažniausias geležies stokos atsiradimo priežastis sveikiems 6–24 mėnesių vaikams – įvertinti vaikų mitybos ypatumus, mamos mažakraujystę nėštumo metu. Tėvų mokymas, kaip taisyklingai maitinti vaikus, aiškinimas mamoms apie geležies stokos bei anemijos žalą – vieni iš svarbių veiksnių, neleidžiančių atsirasti geležies stokai. Pasaulyje atlikta nedaug geležies stokos anemijos tyrimų, ypač 6–24 mėn. vaikams, kurie tyrė hemoglobino kiekį retikuliocyte [26, 40, 41]. Į KMUK vaikų konsultacinę polikliniką per metus

kreipiasi 300–400 vaikų, kuriems įtariama geležies stoka. Tai sudaro 20 proc. visų į hematologus besikreipiančių pacientų. Lietuvoje geležies stoka ir geležies stokos anemija tokio amžiaus vaikams netirta. Hemoglobino kiekis retikuliocyte tirtas pirmą kartą. CHr patogus tyrimas geležies stokai įtarti ir diagnozuoti, nes atliekamas kartu su klinikiniu kraujo tyrimu, nereikalauja papildomo kraujo bei brangių biocheminių tyrimų. Šis tyrimas galėtų būti atliekamas pirminės sveikatos priežiūros centruose, kaip geležies stokos diagnozavimas. Įrodžius klinikinių bei biocheminių tyrimų svarbą šiai ligai diagnozuoti, būtų galima tikslingai tirti vaikus dėl geležies stokos ir anemijos.

2. DARBO TIKSLAS, UŽDAVINIAI

Tikslas – nustatyti veiksnius, turinčius įtakos geležies stokai atsirasti, ir hematologinių bei biocheminių kraujo tyrimų diagnostines ir prognozes vertes 6–24 mėnesių vaikams.

Uždaviniai

1. Įvertinti kai kurių demografinių ir aplinkos veiksnių įtaką geležies stokai atsirasti 6–24 mėnesių vaikams.
2. Įvertinti geležies stoką charakterizuojančius hematologinius rodmenis tarp sveikų vaikų ir geležies stokos grupių.
3. Įvertinti geležies stoką charakterizuojančius biocheminius rodmenis tarp sveikų asmenų ir geležies stokos grupių.
4. Nustatyti hematologinių ir biocheminių geležies stokos rodmenų prognozes vertes.
5. Nustatyti hemoglobino kiekio retikuliocituose prognozes vertes geležies stokai diagnozuoti.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1. GELEŽIES STOKOS ANEMIJOS ISTORINIAI ASPEKTAI

Rašytiniuose šaltiniuose geležies stokos anemija minima nuo 1554 metų. Vokiečių gydytojas Lange taip apibūdino mergaitę, sergančią geležies stokos anemija: „...silpna... liūdnai blyški, širdis dreba... ji dūsta šokdama ir lipdama laiptais“ [42]. 1615 metais ši liga pavadinta chloroze, nes pacientų blyškumas buvo žalsvos spalvos. Senovės graikai geležį siejo su krauju – matyt, dėl jos raudonos spalvos. 1713 metais Lemery ir Geoffroy išaiškino, kad geležis yra sudedamoji kraujo dalis [42]. 1832 m. pastebėta, kad chlorozės metu sumažėja geležies kiekis, todėl pasiūlyta ją gydyti geležies sulfatu. 1892 m. išaiškinta, kad gyvūnų pienas turi labai mažai geležies. XX amžiaus pradžioje kūdikiai, ypač skurdžiai gyvenančių šeimų, Europoje bei JAV dažnai sirgo anemija. Dauguma kūdikių buvo maitinami motinos pienu pirmaisiais gyvenimo metais. Kūdikius maitinant karvės pienu, anemija jie sirgo dažniau nei maitinant motinos pienu. 1928 metais Helen Mackay įrodė, kad geležies stokos anemijos galima išvengti, jei sutirštintas karvės pienas bus prisotintas geležies. Gaila, bet praktiškai tai pradėta taikyti tik po kelių dešimtmečių. Gerėjo diagnostika, todėl nuo 1940 metų chlorozė pavadinta geležies stokos anemija [43]. Tuo metu kūdikiai buvo maitinami namie paruoštu sutirštintu mišiniu, kurį sudarė pienas, vanduo bei cukrus. 1950 metais pradedami gaminti adaptuoti pieno mišiniai. 1950–1960 metais geležies stokos anemija miestuose sirgo daugiau nei 40 procentų kūdikių. Po Marsh (1959 m.) ir Anderman (1966 m.) paskelbtų darbų, geležį pradėta dėti į adaptuotus mišinius. Tačiau vis dar daug kūdikių buvo maitinami karvės pienu, sutirštintais pieno mišiniais, o maitinimas krūtimi mažėjo iki 1970 metų.

1970–1980 metais kūdikiai rečiau sirgo geležies stokos anemija išsivysčiusiose šalyse, nes juos pradėjo maitinti adaptuotais mišiniais su geležimi, įvairiu maistu ir dažniau – mamos pienu [44].

1957 m. Ramsay pradėjo transferino tyrimus. Nuo 1972 m. tiriamas feritinas, laisvas eritrocitų protoporfirinas bei tirpūs transferino receptoriai [45].

Nors visą šimtmetį atliekami tyrimai, siekiantys nustatyti geležies svarbą kūdikių anemijai atsirasti ir anemijos diagnostikos kriterijus, tačiau jų reikšmė nėra iki galo aiški.

3.2. GELEŽIES METABOLIZMAS

Geležis į žmogaus organizmą patenka su maistu. Suaugusiam žmogui valgant įvairų maistą rezorbuojasi tik 10 proc. geležies [46]. Geležis maiste yra hemo (Fe^{3+}) ir ne hemo (Fe^{2+}) formos. Hemo geležis yra hemoglobine ir mioglobine (mėsa, žuvis, kepenys, kraujas), ne hemo geležis randama augaliniuose maisto produktuose (daržovėse, vaisiuose, grūdiniuose produktuose).

Dienos racione yra tik 10–15 procentų hemo geležies, kurios rezorbuojasi 25–30 proc. Ne hemo geležies (Fe^{3+}) turintis maistas sudaro didžiausią dalį mūsų raciono. Ši geležis absorbuojama blogiau nei hemo geležis [47]. Askorbo bei citrinų rūgštys verčia trivalentę geležį į divalentę, didina jos tirpumą ir gerina absorbciją. Baltymai, esantys mėsoje, žuvyje, vištienoje, gerina Fe pasisavinimą. Geležies pasisavinimą blogina medžiagos, sudarančios netirpias druskas – fitatai ir fosfatai (grūdinės kultūros), kalcis, polifenoliai (arbata, kava) [48]. Iš mėsos pasisaviname 10–30 procentų geležies, iš produktų, turinčių ne hemo geležį (ryžių, špinatų) – 1–2 proc. [49, 50]. Nėra įrodymų, kad didesnis kūdikių skrandžio pH trukdo geležies absorbciją iš įvairaus maisto. Kūdikių žarnyne yra laktoferino receptorių. Bandoma įrodyti, kad jie reikšmingi geležies pernešimui iš pieno kūdikių žarnyne [51, 52].

Geležis absorbuojama dvylikapirštėje bei viršutinėje tuščiosios žarnos dalyje. Hemo geležis pasisavinama efektyviau, jos neveikia inhibitoriai bei absorbciją skatinantys veiksniai. Hemo jungiasi su hemo pernešančiu baltymu (HCP-I) ir endocitozės būdu patenka į enterocitą. Čia mažas pH atskiria geležį nuo komplekso. Ne hemo (Fe^{3+}) geležis tirpsta blogai, todėl veikiant skrandžio rūgščiai ar vitaminui C Fe^{3+} virsta Fe^{2+} . Geležis jungiasi su feroreduktaze DcytB bei, dalyvaujant I divalenčiam metalo nešėjui (DMT-I), patenka į enterocitą [53]. Dalis geležies patenka į feritiną, esantį enterocituose. Į kraujotaką geležis patenka dalyvaujant hefestinui ir ferroportinui [54]. Čia ji jungiasi su transferinu. Viena transferino molekulė prisijungia du Fe^{3+} jonus ir endocitozės būdu padedant transferino receptoriams patenka į ląstelę. Ląstelėje geležis atsiskiria nuo transferino dėl mažo pH [55].

2001 metais atrastas antimikrobinis peptidas hepcidinas – vienas iš svarbiausių geležies homeostazėje. Hecpidinas gaminamas kepenyse, cirkuliuoja kraujotakoje, mažina laisvos geležies kiekį bei jos išėjimą iš ląstelių. Esant mažam hepcidino kiekiui, gresia hemochromatozė. Kai jis padidėja, gali prasidėti atkakli mikrocitinė mažakraujystė. Stabdydamas geležies išėjimą iš ląstelių, hepcidinas jungiasi su ferroportinu ir jį slopina [56, 57, 58]. Ūmių infekcijų metu, veikiant interleukinui 6 ir interleukinui 1, hepcidino daugėja, kartu mažėja geležies kiekis plazmoje, daugiau jos kaupiasi makrofaguose ir hepatocituose [59, 60].

Mūsų organizmas negali išskirti geležies. Jos netenkame žūstant ir pasišalinant žarnyno gleivinės epitelio ląstelėms arba kraujuojant. Tai sudaro 1–2 mg/d. Daugiausiai geležies organizme yra eritrocituose, kurie gyvena 120 dienų. Po to juos fagocituoja makrofagai, esantys blužnyje, kaulų čiulpuose (KČ) bei kepenyse. Suirus hemui, išsiskiria anglies monoksidas, geležis ir bilirubinas. Ši geležis grįžta į plazmą ir toliau dalyvauja hemoglobino gamyboje arba saugoma makrofagų feritino molekulėje. Didesnis geležies kiekis organizme nepadidina jos šalinimo su enterocitais, kurie gyvena 3–4 dienas [61].

Patekusi į kaulų čiulpus, geležis dalyvauja hemo sintezėje. Eritropoezė – tai eritrocitų gamyba, kuri po gimimo vyksta kaulų čiulpuose. Proeritroblastas dalijasi ir bręsta iki retikulioocito ir eritrocito. Dalyvaujant δ aminolevulininės rūgšties sintetazei, eritrocituose sintezuojamas protoporfirinas IX [61]. Protoporfirino molekulei prisijungus geležį, susidaro hemas. Hemoglobinas A – tai tetrameras, sudarytas iš keturių globino grandinių (dviejų α ir dviejų β). Eritrocitui bręstant, hemoglobinas kaupiasi ląstelėje, kuri netenka branduolio. Subrėdę eritrocitai patenka į kraujotaką. Ten jie 120 dienų perneša deguonį iš plaučių į audinius [62]. Per dieną pagaminama apie 200 milijardų naujų eritrocitų, kurie per kraujotaką perneša 6 gramus hemoglobino [63]. Kai kraujyje sumažėja hemoglobino, mažiau deguonies patenka į audinius. Audinių hipoksija skatina eritropoetino gamybą kepenyse bei inkstuose. Šis hormonas jungiasi su kaulų čiulpų ląstelių pirmtakais ir skatina eritropoezę. Mažakraujystė ir deguonies trūkumas paspartina eritropoezę iki 20 kartų [64].

Kai embrionas išauga iki kelių milimetrų, deguonies, patenkančio difuzijos būdu, nepakanka jam toliau vystytis. 14 gestacijos savaitę vaisiuje atsiranda eritropoezė. Per pirmąjį nėštumo trimestrą eritropoezė vyksta trynio maišo mezenchimoje, per antrąjį – kepenyse, per trečiąjį – kaulų čiulpuose. Vaisiaus hemoglobina sudaro fetalinis HbF (tetrameras, turintis dvi α ir dvi γ grandines) bei suaugusiųjų – HbA (turintis dvi α ir dvi β grandines). Fetalinis Hb turi didesnę afinitetą deguoniui.

Gimus greitai mažėja eritropoezė bei hemoglobino sintezė [65]. Po gimimo padidėjęs deguonies patekimas į organizmą mažina eritropoetino gamybą, todėl per pirmas 6–8 savaites hemoglobinas sparčiai mažėja [66]. Suirus eritrocitams, geležimi pasipildo organizmo atsargos. Kai hemoglobinas sumažėja iki 120 g/l ir dar mažiau, eritropoezė pradeda aktyvėti. Po gimimo HbF mažėja, o didėja HbA gamyba. 4 mėnesių kūdikiui HbF sudaro 5 procentus [66].

Žmogus turi 30–40 mg/kg geležies. Daugiausia geležies yra hemoglobine (2,5 g), feritine (1 g), baltymuose (0,5 g). 3 mg geležies cirkuliuoja plazmoje (1 paveikslas). Į įprastą dietą įeina 10–15 mg geležies, kurios pasisavinama tik 1 mg, tačiau tiek pat ir netenkama. Geležies poreikis padidėja kūdikiams (0,55 mg/d), paaugliams (1,5 mg/d) ir nėščioms moterims (3,5–5 mg/d). Todėl jos kiekio maiste gali neužtekti [67].

Išnešiotas naujagimis gimsta turėdamas 75 mg/kg geležies [68]. Per trečiąjį nėštumo trimestrą labai padidėja geležies patekimas per placentą į vaisių – iki 4 mg/d. Todėl gimimo svoris ir amžius turi didžiausią įtaką geležies kiekiui naujagimio organizme. Gimus vaikui 50 mg/kg geležies randama hemoglobine, 5 mg/kg – audiniuose ir mioglobine, 20 mg/kg – kepenyse, blužnyje ir kaulų čiulpuose [69]. Naujagimio hemoglobinas svyruoja nuo 135 iki 210 g/l, kraujo tūris sudaro 85 ml/kg. Naujagimio geležies atsargos priklauso ne tik nuo gimimo svorio, bet ir nuo kraujo tūrio. Vėliau, nukirpus virkštelę, kraujo tūris gali padidėti iki 20 ml/kg [69].

3.3. GELEŽIS ORGANIZME

Geležis žmogaus organizme skirstoma į funkcinę, transportinę ir atsargų geležį [70].

3.3.1. Funkcinė geležis

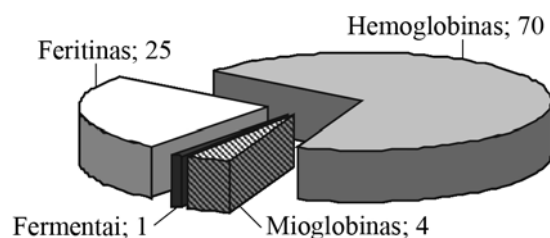
70 proc. geležies yra hemoglobine, kuris perneša deguonį iš plaučių į audinius. Mioglobino sudėtyje esanti geležis dalyvauja deguonies utilizacijoje susitraukiant raumenims. Geležies yra hemo fermentuose (citochrome ir peroksidazėje) ir ne hemo fermentuose (ribonukleotidų reduktazėje ir kt.). Šie fermentai dalyvauja svarbiose metabolinėse reakcijose, pvz., dezoksiribonukleinės rūgšties sintezėje [61].

3.3.2. Transportinė geležis

Organizme geležį perneša plazmos glikoproteinas transferinas, kuris gali prisijungti du geležies atomus. Transferinas gaminamas kepenyse. 0,1 proc. geležies prisijungusi prie šio baltymo, jos apykaita yra didelė (>10 kartų per dieną). Jei transferinas prisotintas geležies, pastaroji laisva cirkuliuoja serume ir lengvai penetruoja į kepenų, širdies ir kitų organų ląsteles.

3.3.3. Geležies atsargos

Geležis saugoma retikuloendotelinės sistemos makrofagų feritino ir hemosiderino molėkulėse, hepatocituose ir kaulų čiulpų eritrocitų pirmtakuose. Feritinas – didelės masės proteinas, turintis 24 dalis ir galintis prisijungti iki 4500 geležies atomų. Esant geležies pertekliui organizme, feritinas virsta netirpiu hemosiderinu. 5–30 proc. viso organizmo geležies sudaro atsargas. Sveikas suaugęs žmogus geležies atsargų turi 10–30 proc. [71]. Šios atsargos labai svarbios esant geležies apykaitos sutrikimams. Kai eritrocitų gaminama daugiau nei jų suardoma (pvz., ūmiai netekus kraujo ar sparčiai augant), būtinos normalios geležies atsargos, užtikrinančios visavertę eritropoezę. Tik dieta šių poreikių neužtikrina. Kai kraujo ląstelės suyra greičiau negu pasigamina (pvz., esant hemolizei ar fiziologinei naujagimių anemijai) ar kai pasisavinama per daug geležies, jos perteklius panaudojamas hemoglobinui gaminti.



1 pav. Geležies pasiskirstymas žmogaus organizme [61]

3.4. GELEŽIES STOKOS PRIEŽASTYS KŪDIKYSTĖJE

6–24 mėn. kūdikiams geležies stoka ir geležies stokos mažakraujystė atsiranda dėl mitybos ypatumų (kai laiku nepradedama maitinti papildomu maistu, kai vaikai geria daug karvės pieno) bei dėl spartaus augimo. Pirmuosius 4–6 mėnesius motinos pienas – tinkamiausias maistas kūdikiui. Nors motinos piene geležies mažai (0,2–0,4 mg/l), tačiau jos pasisavinama net 50 proc. [72]. Vaikas netenka geležies iki 20 µg/kg/d. Tad motinos pieno geležies turėtų užtekti netekusiai geležiai atstatyti, bet jos trūksta atsargoms kaupti [68]. Nuo 4–6 mėnesio, kai išsenka geležies atsargos, būtina papildomai maitinti, nes gali vystytis geležies stoka.

6 mėnesių kūdikiui reikia 0,5 mg/d geležies hemoglobiniui gaminti ir 0,1 mg/d raumenims bei kitiems audiniams augti. Po gimimo suirus eritrocitams labai padidėja vaiko geležies atsargos. Tai leidžia kūdikiui sparčiai augti ir padvigubinti kūno masę, negaunant papildomai geležies su maistu. Laiku gimusiam kūdikiui geležies atsargų užtenka iki 6 mėn., neišnešiotam – iki 2–3 mėn. [68]. Vėliau būtina papildomai gauti geležies su maistu. Vėlyvojoje kūdikystėje geležies poreikis, atsižvelgiant į kūno masę, yra didžiausias [72]. Grant ištyrė 324 vaikus iki 2 metų ir nustatė, kad 4,34 karto dažniau geležies stokojo greitai augantys vaikai [73]. Oski nustatė, kad kūdikis, kurio geležies kiekis po gimimo yra 75 mg/kg, o geležies netenka 20 µg/kg/d, per pirmuosius gyvenimo metus turėtų gauti 280 mg šio mikroelemento. Jei kūdikis pirmus šešis mėnesius maitinamas motinos pienu, kuriame geležies mažai, antrąjį pusmetį turėtų gauti maistą, praturtintą papildomu geležies kiekiu. Tai sudarytų 2800 mg arba 15 mg/d, nes iš maisto pasisavinama tik 10 proc. geležies. Taigi antrąjį pusmetį kūdikis turi gauti maistą, kuriame yra papildomas geležies kiekis (geležimi praturtinti adaptuoti mišiniai bei košės), arba geležies preparatus profilaktikai [68].

Kūdikiams pastoviai fiziologiškai netenka geležies. Be to, slapti kraujavimai iš žarnyno, viduriavimas, parazitozės, maitinimas karvės pienu taip pat gali padidinti geležies netekimą. Motinoms maitinti vaiką savo pienu patogiu, todėl kartais sunku pradėti maitinimą kitais maisto produktais. Kūdikiams, kurie geria tik karvės pienu, dažnai suseraga geležies stokos anemija [11, 74]. Karvės piene geležies yra 0,3 mg/l, kurios pasisavinama tik 10 proc. Pastebėta, kad maitinant tik karvės pienu, kraujuojama iš žarnyno. Kraujo kiekis išmatose priklauso nuo išgeriamo pieno kiekio. Fernandes, ištyręs 9–12 mėnesių vaikus, nustatė, kad maitinant mišriai su karvės pienu okultinis kraujavimas iš žarnyno pasireiškė 46 proc. vaikų, maitinant mišriai su motinos pienu – 34 proc. [75]. Geležies stoka buvo nustatyta tik tarp pirmos vaikų grupės.

Mamos mažakraujystė nėštumo metu – viena iš priežasčių geležies stokai atsirasti ankstyvąją vaikystę. Nėščiosioms dažniausiai rekomenduoja profilaktiškai vartoti geležies preparatus, tačiau neįrodyta, kad naujagimio hemoglobino kiekis priklauso nuo motinos hemoglobino kiekio. Kelios studijos tyrė mamos ir virkštelės feritiną ir nepriėjo prie vieningos nuomonės, ar mamos geležies

atsargos reikšmingos vaikui. Kitos studijos įrodė, kad mamos geležies stokos mažakraujystė didina riziką pagimdyti neišnešiotą ar mažo svorio naujagimį [66]. O mamos, kurios nėštumo metu vartojo geležies preparatus, gimdė didesnio svorio naujagimius [76]. Ištyrus 12 mėnesių vaikus, nustatytas ryšys tarp mamų, kurioms nėštumo metu buvo geležies stokos anemija, ir jų kūdikių anemijos [77, 78]. Agho tyrė 6–23 mėn. vaikus ir nustatė reikšmingą ryšį tarp vaikų geležies stokos anemijos ir mamų anemijos nėštumo metu [79]. Reikalingi tolesni tyrimai, kad būtų patvirtinti šie teiginiai.

Apibendrinant galima teigti, kad pagrindinės 6–24 mėnesių kūdikių geležies stokos priežastys yra maisto, kuriame mažai geležies, vartojimas, spartus augimas, mamos anemija nėštumo metu bei okultinis kraujavimas, kai geriama daug karvės pieno.

3.5. GELEŽIES STOKOS SIMPTOMAI

Skiriamos trys geležies stokos stadijos [70] (1 lentelė):

1. Prelatentinė geležies stokos stadija vystosi, kai sumažėja organizmo geležies atsargų kepenyse, blužnyje bei kaulų čiulpuose. Ji nustatoma ištyrus feritiną ir geležies atsargas kaulų čiulpuose, atlikus punkciją. Kliniškai ši stadija nepasireiškia.
2. Latentinė geležies stokos stadija nustatoma, kai esant sumažintoms geležies atsargoms randama pakitimų transportinėje geležyje – daugėja tirpių transferino receptorių, transferino, mažėja transferino prisotinimas. Hemoglobino kiekis būna normalus. Ši stadija dar vadinama geležies stokos eritropoeze. Kai kurių tyrimų rezultatai rodo, kad per šią stadiją sutrinka nervinio impulso perdavimas bei imuninė sistema [17, 23, 80].
3. Geležies stokos mažakraujystės stadija. Sumažėja hemoglobinas, daugėja eritrocitų protoporfirino, prasideda mikrocitozė (mažėja vidutinis eritrocitų tūris, idutinis eritrocitų hemoglobinas). Per šią stadiją atsiranda mažakraujystės simptomų.

1 lentelė. Geležies stokos stadijos

Geležies stokos stadijos	Geležies atsargos (feritinas)	Transportinė geležis (tTfr, TP, transferinas)	Funkcinė geležis (Hb, Fe, laisvas eritrocitų protoporfirinas)
GSA	↓	↓	↓
Latentinė GS	↓	↓	N
Prelatentinė GS	↓	N	N

Pastaba: N – norma; ↓ – rodmenis sumažėjimas; tTfr – tirpūs transferino receptoriai; TP – transferino prisotinimas; Fe – serumo geležis; Hb – hemoglobinas (Will AM, 2006)

Geležies stokos mažakraujystė turi tris formas [81]:

1. Lengva – Hb 90–110 g/l;
2. Vidutinė – Hb 70–90 g/l;
3. Sunki – Hb <70 g/l.

Geležies stokos anemija dažnai vadinama „tyliąja epidemija“, nes jos klinikiniai simptomai pasireiškia gana vėlai ir yra nespecifiniai [82, 83]. Nuovargis, dusulys, pagreitėjusi širdies veikla atsiranda tik esant sunkiai anemijai. Esant lengvai ar vidutinio sunkumo anemijai, dažnai vaikas būna išblyškęs, tačiau tėvai retai tai pastebi. Nors atrodytų, kad geležies stoka bei geležies stokos anemija nesukelia rimtų sveikatos sutrikimų, tačiau tai trikdo 6–24 mėnesių vaikų psichomotorinį vystymąsi bei imuninės sistemos veiklą.

Geležis į smegenis patenka per transferino/transferino receptorius. Mažiausiai geležies smegenyse būna naujagimystės laikotarpiu. Vaikui augant geležies sparčiai daugėja. Suaugusiųjų norma pasiekama paauglystės metu. Šis mikroelementas dalyvauja perduodant nervinį impulsą ir mielinizacijoje. Daugiausiai geležies yra oligodendrocituose, feritino–mikroglijos ląstelėse. Ištyrus vaikus magnetiniu rezonansu, nustatyta, kad daug geležies kaupiasi smegenų pusrutulių pamato mazguose [69].

Atlikus tyrimus su žiurkėmis, nustatyta, kad jei per 0–21 dienas geležies trūksta, žiurkių smegenų veikla neatsinaujina ir joms užaugus [84, 85]. Klinikiniai tyrimai aprašo ryšį tarp kūdikių geležies stokos anemijos ir sutrikusių pažintinių funkcijų, psichomotorinio vystymosi [86, 87]. Nėra vieningos nuomonės apie gydymo geležies preparatais efektyvumą nervų sistemos veiklai atnaujinti. Vieni autoriai teigia, kad gydant geležies stokos anemiją nervinės sistemos pažeidimas grįžtamas [19, 27, 88, 89]. Frank Oski iš Johns Hopkins universiteto įrodė, kad vienintelė geležies injekcija kūdikiams, turintiems geležies deficitą, pagerino jų motorinį aktyvumą, dėmesį, pažintines funkcijas, palyginti su kontroline sveikų kūdikių grupe [63]. Indonezijoje atliktas tyrimas įrodė, kad kūdikiams, kurie sirgo geležies stokos anemija ir buvo gydomi, pagerėjo psichomotorinis vystymasis, palyginti su kontroline grupe [19]. Kiti autoriai teigia, kad geležies stokos anemija sukelia negrįžtamą pažinimo funkcijų ir vystymosi sutrikimus [74, 90, 91, 92]. Šešis mėnesius trukęs tyrimas Kosta Rikoje įrodė, kad geležies stokos anemija sergančių vaikų psichomotorinis vystymasis buvo ženkliai blogesnis nei sveikų ir nepagerėjo po gydymo [66]. Ayala tyrė 3–15 mėnesių vaikus ir nustatė, kad kūdikių, sergančių geležies stokos anemija, fizinė, psichinė, emocinė raida bei pažintinės funkcijos vystėsi lėčiau [93]. Algarin teigia: „Geležies stoka kūdikystėje sukelia ilgai trunkančius klausos ir regos sutrikimus“ [94].

Kai kurie mokslininkai siekė nustatyti geležies stokos pasekmes, atsirasiančias ateityje. Lozoff tyrė vaikus, kurie kūdikystėje turėjo Hb <110g/l ir buvo gydyti geležies preparatais. Po 10

metų tirtos jų pažintinės funkcijos. Nustatyta, kad jų pažintinės funkcijos atsiliko nuo bendraamžių, nesirgusių anemija kūdikystėje. Šie vaikai blogiau psichomotoriškai vystėsi, dažniau kartojo moky-mo kursą, turėjo dėmesio sutrikimų, juos kankino nerimas, depresija [95]. Hurtado nustatė, kad geležies stokos anemija ankstyvąją vaikystę 1,28 karto padidina lengvo protinio atsilikimo tikimybę [96]. Atliekami tyrimai, kuriais siekiama įrodyti latentinės geležies stokos žalingą poveikį vaikų vystymuisi [97, 98].

Geležies stoka sutrikdo ląstelinį imunitetą ir neutrofilų bakteriocidinį aktyvumą [99]. Mullick tyrė 1–5 metų vaikus, sergančius geležies stoka. Jiems nustatytas reikšmingas T limfocitų CD4+ sumažėjimas, kuris padidėjo po gydymo geležies preparatais [80]. Yra keletas klinikinių studijų, kurios įrodo, kad žmonėms, sergantiems geležies stokos anemija, sumažėja darbingumas [69], sutrinka termoreguliacija [100].

Pateikti teiginiai įrodo, kaip svarbu laiku diagnozuoti bei gydyti geležies stoką bei mažakraujystę, kad pavyktų išvengti neigiamų šios ligos pasekmių ateityje.

3.6. RODMENYS, PADEDANTYS NUSTATYTI GELEŽIES STOKĄ

Geležies stoką padeda nustatyti hematologinių ir biocheminių kraujo rodmenų derinys. Hematologinis tyrimas nustato rodmenis, kurie kinta geležies stokos metu: hemoglobina (Hb), hematokritą (Ht), vidutinį eritrocitų tūrį (MCV), vidutinį eritrocitų hemoglobina (MCH), vidutinę hemoglobino koncentraciją eritrocite (MCHC), eritrocitų apimties variacijas (RDW), eritrocitų skaičių, retikulocitus, hemoglobino kiekį retikulocite (CHr). Jei randama mikrocitinė hipochrominė anemija, dažniausiai įtariama geležies stokos anemija.

3.6.1. Hemoglobinas, hematokritas (Ht)

Hemoglobino nustatymas – dažniausiai atliekamas laboratorinis tyrimas. Jis rodo funkcinį geležies kiekį organizme ir pakinta tik esant vėlyvai geležies stokos stadijai [101]. PSO siūlo anemiją diagnozuoti pagal hemoglobina [83]. Hemoglobino normos skiriasi priklausomai nuo vaikų amžiaus [81, 102]. Per pirmus 2–3 gyvenimo mėnesius labai sparčiai mažėja hemoglobino gamyba. Išnešiotam kūdikiui Hb gali būti 95–110 g/l [61]. 6–24 mėnesių vaikams hemoglobinas svyruoja 95–120 g/l. Hb, Ht svyravimai per dieną yra biologiškai bei statistiškai nereikšmingi [103, 104]. Tiriant kapiliarų kraują, Hb gali būti mažesnis dėl piršto spaudimo bei audinių skysčio patekimo į kraują [105]. Tik Hb rodmens sumažėjimas nepatvirtina geležies stokos anemijos [2, 68, 102]. 1976–1980 metais atliktas tyrimas įrodė, kad mažiau nei 50 proc. anemijų 1–5 metų vaikams susiję su geležies stoka (geležies stoka įrodyta, atlikus MCV, laisvo eritrocitų protoporfirino bei transferino prisotinimo tyrimus) [82, 106].

Hematokritas – vienas iš pirmųjų kraujo tyrimų. Tai eritrocitų bei plazmos santykis. Žinant Ht, gana tiksliai galima apskaičiuoti Hb. Ht mažėja esant anemijai [107].

$$0,33 \times Ht = Hb \quad (1)$$

Čia Ht – hematokritas; Hb – hemoglobinas.

3.6.2. Vidutinis eritrocito dydis (MCV)

Tai vienas svarbiausių hematologinių rodiklių. Hematologiniai analizatoriai šį dydį išmatuoja tiksliau nei Hb. Jis gali būti apskaičiuojamas dalijant hematokrito vertę iš eritrocitų skaičiaus. MCV svyruoja vaikui augant – didžiausias būna po gimimo, 6–24 mėnesių – mažiausias (70–78 fl), vėliau normalizuojasi [62, 68, 108]. Vaisiaus ir naujagimio eritrocitai didesni už vaikų ir suaugusiųjų. Vidutinis eritrocito dydis 24–25 nėštumo savaitę yra 135 fl, laiku gimusio naujagimio – 119 fl. Suaugusio žmogaus MCV yra 85–90 fl [65, 109]. Esant mikroцитozei ir ribiniam hemoglobiniui 6–24 mėnesių vaikams labai sunku diagnozuoti geležies stoką. Pagal šį rodiklį eritrocitai skirstomi į mikroцитus, normocitus ir makrocitus. Mikroцитozę dažniausiai sukelia geležies stoka, makrocitozę – ląstelės brandimo sutrikimai (2 pav.). Kai kraujyje yra dimorfinė eritrocitų populiacija, MCV gali būti normalus [62]. MCV didina retikulocitozė, hiperglikemija [108].

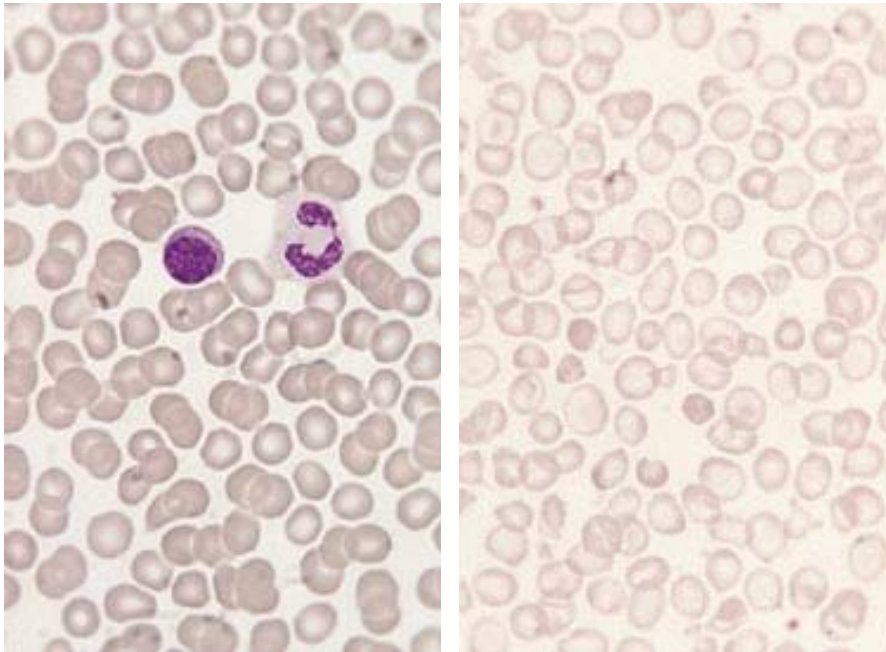
Mikroцитozę reikia skirti nuo intoksikacijos švinu, lėtinių ligų anemijos, geležies stokos, talasemijos [103, 110]. Atlikta keletas studijų, kuriose ištyrus sveikus, tinkamai maitinamus tokio amžiaus vaikus diagnozuota lengva anemija [101, 111]. 9 mėn. vaikams suleista 250 mg geležies. Sulaukus 12 mėn., jų hemoglobinas buvo 123g/l, palyginti su kontrolinės grupės vaikų hemoglobinu – 116 g/l. Taip pat nustatytas mažesnis laisvasis eritrocitų protoporfirinas, bet nebuvo MCV skirtumo (79 fl tarp gydomosios grupės, 77 fl – tarp kontrolinės grupės) [62]. Tai rodo, kad sumažėjęs Hb 6–24 mėnesių vaikams gali sietis su geležies stoka. Tačiau kai kuriems vaikams tai normalūs fiziologiniai kraujo pokyčiai augimo periodu.

3.6.3. Vidutinis eritrocitų hemoglobinas (MCH)

MCH – tai santykis tarp hemoglobino koncentracijos ir eritrocitų skaičiaus [62]. Šis rodiklis parodo, kiek viename eritrocite yra hemoglobino. Rodiklio pokytis visada sutampa su MCV indeksu (abu rodikliai didėja ir mažėja kartu). 6–24 mėnesių vaikams MCH svyruoja nuo 23 iki 27 pg [13]. Esant geležies stokos anemijai, šis rodiklis mažėja [107].

$$10 \times \frac{Hb}{eritrocitai} = MCH \quad (2)$$

Čia MCH – vidutinis eritrocitų tūris; Hb – hemoglobinas.



2 pav. Kraujo tepinėliai sveiko vaiko ir sergančio geležies stokos anemija. Antrame tepinėlyje ryški mikroцитozė ir anizocitozė

3.6.4. Vidutinė eritrocitų hemoglobino koncentracija (MCHC)

$$1000 \times \frac{Hb}{MCV} \times eritrocitai = MCHC \quad (3)$$

Čia Hb – hemoglobinas; MCV – vidutinis eritrocitų tūris; MCHC – vidutinė eritrocitų hemoglobino koncentracija.

Tai stabilus kraujo rodiklis, nesikeičiantis su amžiumi. 6–24 mėn. vaikų norma yra 30–33 g/dl [107]. Ji sumažėja esant sunkesnei hipochrominės anemijos formai.

3.6.5. Eritrocitų apimties variacija (RDW)

Tai pagrindinis anizocitozės rodiklis. Automatiniai analizatoriai apskaičiuoja eritrocitų pasiskirstymą pagal dydį. RDW norma yra 11–14,5 proc. Geležies stokos mažakraujystei būdingi įvairaus dydžio eritrocitai, todėl šis rodiklis didėja.

MCV ir RDW rodmenys yra informatyvesni negu kitų eritrocitų indeksų [81]. Remiantis šiais rodmenimis, kuriami algoritmai anemijoms diagnozuoti (2 lentelė).

2 lentelė. Anemijos priežastys, remiantis vidutinio eritrocitų tūrio ir eritrocitų apimties variacijos rodmenimis

	MCV sumažėjęs	MCV norma	MCV padidėjęs
RDW 11–14,5 proc.	Lėtinė liga	Lėtinė liga, kraujavimas	Aplastinė anemija
RDW >14,5 proc.	Geležies stokos anemija	Geležies stoka (ankstyva)	Folinės rūgšties, vitamino B ₁₂ stoka

Hallberg, 1993.

3.6.6. Retikuliocitai

Tai jauni, nesubrendę eritrocitai. Retikuliocitų skaičius leidžia nustatyti kaulų čiulpų regeneracijos rezervus, gydymo efektyvumą [105]. Norma – 0,5–1,7 proc. retikuliocitų [62]. Kaulų čiulpuose retikuliocitai bręsta 3,5–4 dienas, kraujotakoje išbūna 18–36 valandas, netenka ribonukleininės rūgšties (RNR) ir tampa eritrocitais [112, 113]. Esant aktyviai eritropoezei, į kraujotaką patenka didesni (makro) retikuliocitai. Jie intensyviau dažosi dėl likusios branduolio RNR. Kuo didesnė mažakraujystė, tuo trumpiau retikuliocitai būna kaulų čiulpuose ir ilgiau bręsta kraujotakoje – iki 72 valandų [114]. Stresinės eritropoezės metu trumpėja retikuliocitų bei eritrocitų gyvavimo laikas [115]. Nesubrendę retikuliocitai yra daugiaskilčiai, mechaniškai nestabilūs, galima jų hemolizė kraujagyslėse ar blužnyje [116]. Makroretikuliocitų kraujotakoje padaugėja, kai kraujuojama, gydoma geležies stokos anemija, skiriamas eritropoetinas [117]. Retikuliocito vidutinis diametras yra 8,5 μm, tūris – 106 fl. Ląstelei bręstant iki eritrocito, jos tūris mažėja [107]. Hematologiniai analizatoriai gali apskaičiuoti absoliutų retikuliocitų skaičių. Tam reikia bendrą eritrocitų skaičių padauginti iš retikuliocitų procentinės dalies [107]. Retikuliocitų skaičius didėja, kai esti hemolizinė anemija, nukraujavus, po fizinio krūvio, nėštumo metu. Jų mažėja, kai yra aplastinė anemija, geležies stoka, lėtinė infekcija, endokrininių sutrikimų ir kai kaulų čiulpuose atsiranda navikinių ląstelių [83].

Pastaraisiais metais, naudojant tėkmės citometrijos metodą, galima išmatuoti retikuliocito dydį (MCVr), hemoglobino kiekį (CHr), hemoglobino koncentraciją retikuliocite (CHCMr) ir retikuliocitų pasiskirstymą pagal dydį (RDWr) [119]. MCVr 72 val. išlieka stabilus, kai yra 4 °C temperatūra, o CHr ir CHCMr rodikliai nežymiai sumažėja. Šių rodiklių normos buvo tirtos sveikiems vaikams [35]. MCVr svyravo 88,2–107 fl, CHCMr – 25,4–31,0 g/dl, CHr – 23,5–32 pg. Tyrimai rodo, kad retikuliocitai yra didesni už eritrocitus, o hemoglobino koncentracija retikuliocituose mažesnė už eritrocitus. Eritrocitai gyvena 120 dienų, 1 proc. jų per parą pasikeičia. Esant geležies stokai (sumažėjus transferino saturacijai), eritrocitų MCV mažėja per 6–12 savaitių, CHr mažėja per dvi dienas, retikuliocitų skaičius keičiasi po savaitės. Pradėjus gydymą geležies preparatais, greičiausiai didėja MCVr, vėliau – retikuliocitai bei MCV. Kadangi retikuliocitai kaulų čiulpuose ir kraujotakoje būna trumpai, jie gerai atspindi geležies atsargas kaulų čiulpuose [34, 35]. Ištyrus dializuojamus pacientus, CHr tiksliausiai parodė gydymo geležimi efektyvumą, palyginti su feritinu bei transferino saturacija [120]. Kita studija įrodė, kad CHr <28 pg tiksliai parodo geležies stoką (jautrumas 78 proc., specifiskumas 71 proc.). Jei CHr < 20 pg, tikimybė, kad vaikas serga geležies stoka yra > 90 proc., jei CHr 23–24 pg, geležies stokos tikimybė – apie 50 proc. [121]. Studijų su vaikais atlikta nedaug. Bandoma įrodyti, kad hemoglobino kiekis retikuliocite yra tikslus tyrimas geležies stokai diagnozuoti ir gali būti lyginamas su biocheminiais geležies tyrimais [40].

3.6.7. Kaulų čiulpų tyrimas

Kaulų čiulpuose geležies granulės randamos eritrocituose bei makrofaguose dažant Prusiano mėlynuoju reagentu. Kūdikiams geležies stokai diagnozuoti šis tyrimas neatliekamas dėl procedūros invazyvumo.

Biocheminiai kraujo tyrimai rodo geležies metabolizmą [122].

3.6.8. Feritinas

Šis rodmuo rodo geležies atsargas plazmoje ar serume [123]. Daugiausia feritino yra laštelėse. Įrodyta, kad 1µg/l feritino vyrui atitinka 8–10 mg geležies (120 µg/kg) [124]. Esant padidėjusioms geležies atsargoms, feritinas yra didesnis nei 1000 µg/l, sumažėjus geležies atsargoms, jis būna < 10–12 µg/l [125]. JAV feritino norma vyrams yra 135 µg/l, moterims – 43 µg/l, 6–24 mėn. vaikams – 30 µg/l [106]. Feritinas didėja infekcinių, onkologinių bei kepenų ligų metu, mažėja esant geležies stokai [126, 127]. Laiku gimusio naujagimio feritinas yra 100–200 µg/l ir didėja per kelias pirmąsias gyvenimo savaites iki 200–400 µg/l. Kai eritropoezė atsistato, feritinas mažėja. 1 metų vaikams jis būna 30 µg/l [49]. PSO duomenimis, kai feritinas vaikams iki 5 metų yra <12µg/l, randama geležies stoka [69]. Kitų autorių duomenimis šis rodmuo turėtų būti 10 µg/l [101, 111, 128]. Manoma, kad feritinas tiksliai diagnozuoja ankstyvąją geležies stoką. Tačiau šio amžiaus vaikams atlikta per mažai studijų, siekiant įvertinti feritino normą bei palyginti su kitais tyrimais, rodančiais geležies stoką.

3.6.9. Geležies (Fe) kiekis serume, totalinis gebėjimas sujungti geležį (TGSG)

Geležies kiekis serume nėra tikslus geležies stokos rodiklis, nes per dieną svyruoja (ryte būna didesnis, vakare mažesnis). Taip pat jis didėja pavalgius bei kinta vaikui sergant [129, 130].

TGSG netiesiogiai atspindi transferino koncentraciją kraujyje, nes nusako, kiek maksimaliai geležies gali prisijungti transferinas. Šis rodmuo padidėja esant geležies stokai, o sumažėja, kai geležies organizme per daug [107].

$$TGSG = \text{transferinas} \times 1,25 \quad (4)$$

Čia TGSG – totalinis gebėjimas sujungti geležį.

3.6.10. Transferinas, transferino prisotinimas (TP)

Transferino funkcija organizme – pernešti geležį į kepenis, blužnį, kaulų čiulpus. Transferino gamybą kepenyse skatina geležies trūkumas. Esant geležies pertekliui organizme, transferino gamyba mažėja, kaip ir lėtinių ligų metu. Transferino kiekio tyrimai padeda nustatyti geležies stoką ar jos perteklių organizme. Esant geležies stokai, transferino koncentracija didėja, nes organizmas stengiasi kompensuoti geležies stygių, kuo daugiau jos pernešdamas į normoblastus [131].

Transferinas perneša apie 65 proc. organizmo geležies. Transferino prisotinimas apskaičiuojamas taip [45]:

$$\frac{Fe}{TGSG} \times 100 = \text{transferino prisotinimas (proc.)} \quad (5)$$

Čia Fe – geležis; TGSG – totalinis gebėjimas sujungti geležį.

[vairių autorių duomenimis transferino prisotinimas mažiau nei 10–16 proc. rodo geležies stoką [25, 26, 40].

3.6.11. Tirpūs transferino receptoriai

Tirpūs transferino receptoriai – vienas naujausių ir informatyviausių geležies apykaitos rodiklių. Jei feritinas tiksliai atspindi geležies atsargas, tai tirpūs transferino receptoriai – geležies stokos eritropoezę [37]. tTfr randami ant visų organizmo ląstelių, išskyrus subrendusius eritrocitus. Daugiausiai jų yra eritrocitų pirmtakuose, placentos trofoblastuose, navikų ir kitose greitai besidauginančiose ląstelėse [132]. Tirpūs transferino receptoriai – ankstyvas geležies stokos rodmuo. Jis didėja mažėjant geležies atsargoms, kai dar esti normalus hemoglobinas [133, 134]. Priešingai feritinui, tTfr nekinta kilus infekcijai ar uždegimui, todėl leidžia atskirti geležies stoką nuo lėtinių ligų anemijos [131, 135, 136]. Kai kurių studijų duomenimis tTfr norma vaikams yra didesnė nei suaugusiųjų [137, 138, 139]. Pagal vaikų amžių tTfr norma nežinoma.

3.6.12. Eritrocitų cinko protoporfirinas (Zn–PP)

Šis rodmuo nurodo, kuri dalis mitochondrijų protoporfirino liko nepanaudota hemo sintezėje [82]. Kai organizmui trūksta geležies hemoglobino gamybai, Zn–PP didėja. Kai geležies atsargos išsenka, kaulų čiulpai nebeturi geležies eritrocitų gamybai. Cinkas vietoje geležies patenka į protoporfiriną galutinėje hemo biosintezės dalyje [139]. Sveikame organizme tai atsitinka 1 iš 30000 hemo molekulių, trūkstant geležies – dažniau. Cinko protoporfirinas yra vienas jautriausių ankstyvosios geležies stokos žymenų, nes ima didėti dar iki atsirandant anemijai [140]. Bet vis dėlto feritinas yra ankstesnis geležies stokos rodiklis [51]. Manoma, kad 12–24 mėnesių vaikams Zn–PP didesnis nei suaugusiesiems, bet dar reikia atlikti tikslesnių tyrimų. Infekcija, uždegimas, švino intoksikacija, kaip ir geležies stoka, didina laisvo eritrocitų protoporfirino kiekį [141]. 3 lentelėje pateikti tyrimai, rodantys geležies kiekį organizme.

3 lentelė. Tyrimai, rodantys geležies kiekį organizme

	Tyrimas	Geležies stoka	Geležies stokos eritropoezė	Geležies stokos anemija
Kaulų čiulpai ir eritrocitai	Hb	N	N	↓
	MCV	N	N	↓
	Eritrocitų cinko protoporfirinas	N	↑	↑↑
Serumas	Fe	N	↓	↓↓
	TGSG	N	↑	↑↑
	TP	N	↓	↓↓
Audiniai	tTfr	N	↑	↑↑
Atsargos	Feritinas	↓	↓↓	↓↓

Pastaba: GSA – geležies stokos anemija, KČ – kaulų čiulpai, Hb – hemoglobinas, MCV – vidutinis eritrocitų tūris, Fe – serumo geležis, TGSG – totalinis gebėjimas sujungti geležį, TP – transferino prisotinimas, tTfr – tirpūs transferino receptoriai, N – norma, ↓ rodmens sumažėjimas, ↑ rodmens padidėjimas.

3.7. GELEŽIES STOKOS IR GELEŽIES STOKOS ANEMIJOS KRITERIJAI

Lengva ir vidutinė geležies stokos anemija dažnai yra nesimptominė. Iki šiol nėra vieningos nuomonės, kaip diagnozuoti šią ligą kūdikiams ir vaikams [45]. Dažniausiai geležies stokos anemija diagnozuojama, kai sumažėja hemoglobinas [24, 69] bei feritinas [142, 143, 144, 145] ar atliekant kelis tyrimus, rodančius geležies stoką (bent du iš trijų ar keturių tyrimų turi rodyti geležies stoką) [5, 122, 146]. Nėra vieningos nuomonės, kurie kriterijai tiksliausiai parodo geležies stoką [29, 45]. Feritino kiekio tyrimas – tai iki šiol dažniausiai naudojamas biocheminis tyrimas geležies stokai diagnozuoti, nes geriausiai parodo geležies atsargų sumažėjimą [114]. Kita vertus, feritinas didėja infekcinių ligų metu ir gali netiksliai rodyti geležies atsargas vaikui sergant [147]. 4 lentelėje pateikti geležies stokos diagnostikos kriterijai remiantis įvairių autorių duomenimis.

4 lentelė. Geležies stokos kriterijai remiantis įvairių autorių duomenimis

Eil. Nr.	Autorius (literatūros šaltinis)	Tiriamųjų skaičius	Tiriamųjų amžius	Geležies stokos kriterijai
1.	Ullrich C. [26]	202	9–12 mėn.	TP
2.	Olivares M. [27]	515	8–15 mėn.	MCV, TP, feritinas
3.	Domellof M. [29]	263	6–9 mėn.	Eritrocitų cinko protoporfirinas, MCV, feritinas
4.	Brugnara C. [40]	210	1–5 metai	TP
5.	Vendt N. [137]	195	9–12 mėn.	Tirpūs transferino receptoriai
6.	Fajolu I. B. [142]	282	6–24 mėn.	Fe, TGSG, feritinas, TP
7.	Vieira A. C. [143]	162	6–59 mėn.	Feritinas, transferinas, eritrocitų cinko protoporfirinas
8.	Schneider J. M. [144]	498	12–36 mėn.	Feritinas
9.	White K. C. [148]	1149	12–35 mėn.	Eritrocitų cinko protoporfirinas, TP, feritinas

Pastaba: TP – transferino prisotinimas, MCV – vidutinis eritrocitų tūris, Fe – serumo geležis, TGSG – totalinė geba sujungti geležį. (Esant keliems kriterijams, nors du iš jų turi rodyti geležies stoką).

Diskutuojama ir dėl žemutinės hemoglobino normos 6–24 mėnesių vaikams. PSO duomenimis, kai Hb yra mažiau nei 110 g/l, nustatoma mažakraujystė [69]. Amerikiečių nuomone, žemutinė hemoglobino normos riba turi būti 105 g/l [61], estai mano, jog – 107 g/l, švedai įrodinėja, kad 100–105 g/l [7, 29]. Emond ištyrė 1175 anglų vaikų ir nustatė, kad žemutinė hemoglobino normos riba yra 97 g/l [111].

Vienas iš būdų diagnozuoti geležies stokos anemiją suaugusiems – skirti geležies preparatus ir sekti hemoglobino kiekio didėjimą. Hemoglobino kiekio padidėjimas 10 g/l per mėnesį įrodo geležies stokos anemiją [68].

Kadangi nėra vieningos nuomonės dėl geležies stokos diagnostikos, iki šiol tęsiamos diskusijos, ieškoma naujų tyrimų, jų derinių bei efektyvių diagnozavimo galimybių.

3.8. GELEŽIES STOKOS PROFILAKTIKA

Siekiant apsaugoti kūdikius nuo geležies stokos, Pasaulinė sveikatos asmlėja ir Amerikos pediatrų akademija rekomenduoja pirminę ir antrinę profilaktiką, skatina kurti naujas profilaktikos programas, diagnostikos algoritmus. Pirminė profilaktika ypač svarbi vaikams iki 2 metų [2, 149, 150]. Rekomenduojama motinos pienu maitinti kūdikius iki 6 mėnesių. Iš dalies maitinti motinos pienu patariama iki 1 metų. Rekomenduojama nuo 6 mėnesių pradėti maitinimą papildomu maistu. Jei vaikas nemaitinamas motinos pienu, skirti tik mišinius, praturtintus geležies [109]. Iki šiol diskutuojama dėl optimalaus geležies kiekio šiuose mišiniuose. Jei 6 mėnesių vaikas nenori valgyti papildomo maisto, jam skiriami geležies preparatai – 1 mg/kg [151]. Būtina aiškinti mamoms, kad nemaitintų vaikų karvės, ožkos pienu bent iki 1 metų.

Antrinė profilaktika – tai geležies stokos diagnozavimas bei gydymas. Laiku gimusiam kūdikiui nerekomenduojami tyrimai dėl geležies stokos iki 6 mėnesių. Kraujo tyrimą siūloma atlikti 9–12 mėn., 18 mėn. bei 2–5 metų. Kraujo tyrimą būtina atlikti neišnešiotiems ir mažo svorio gimusiems vaikams. Jei vaikas pradėdamas maitinti karvės pienu iki 12 mėnesių ar geria daugiau nei 500 ml pieno per dieną, maitinamas motinos pienu ir nenori valgyti papildomo maisto nuo 6 mėnesio, dažnai serga, tada būtina atlikti kraujo tyrimą [152].

Nustačius sumažėjusį hemoglobiną ir esant rizikos veiksniams, Amerikos pediatrų akademija rekomenduoja gydyti geležies preparatais – 3 mg/kg/d. Po 4 savaičių pakartojus kraujo tyrimą, hemoglobinas turi padidėti 10 g/l. Tada gydymas pratęsiamas dar 2 mėnesius ir vėl pakartojamas kraujo tyrimas. Jei per 4 savaites hemoglobinas nedidėja, rekomenduojami papildomi tyrimai (feritino nustatymas) [109].

3.9. GELEŽIES PREPARATŲ ŠALUTINIS POVEIKIS IR TOKSIŠKUMAS

Geležis reikalinga kai kurioms patogeninėms bakterijoms vystytis. Nuogaustaujama, kad kūdikių geležies stokos profilaktika sumažina laktoferino antiinfekcinę funkciją [153]. Manyta, kad papildomas geležies skyrimas kūdikiams dažniau sukelia gastroenteritą bei kitas infekcijas. Keletas studijų įrodė, kad tai netiesa [154]. Taip pat atlikti tyrimai rodo, kad papildomas geležies skyrimas gerina vaikų augimą, neblogina cinko absorbcijos [155, 156].

Kai nuolat daugiau geležies patenka į organizmą, gresia apsinuodijimas ar net mirtis. Kadangi organizmas negali išskirti geležies, papildomas geležies atsargas kaupia kepenyse, stengdamasis apsisaugoti nuo geležies. Atlikti moksliniai tyrimai įrodinėja, kad padidėjęs geležies kiekis organizme siejasi su vėžinėmis [157, 158], širdies ligomis [159], 2 tipo cukriniu diabetu [160]. Europoje 1/300 gyventojų serga įgimta hemochromatoze [161]. Šiems žmonėms geležies preparatų skirti negalima, nes didėjant geležies atsargoms, jos kaupiamos kepenyse, kasoje, širdyje ir kituose organuose ir sutrikdo jų veiklą. Mažiems vaikams ši liga laiku nenustatoma, todėl geležies skyrimas gali paspartinti ligos progresavimą.

Nors geležies mūsų organizme nėra daug, ji gyvybiškai svarbi, ypač augantiems vaikams. Esant jos trūkumui, atsiranda anemija, sutrinka vaikų augimas ir vystymasis, o perteklius žaloja organus. Labai svarbu 6–24 mėnesių vaikams įtarti ir diagnozuoti geležies stoką dar iki atsirandant anemijai, laiku pradėti reguliuoti mitybą bei esant reikalui skirti profilaktinį gydymą. Iki šiol plačiai diskutuojama apie efektyvią geležies stokos diagnostiką. Nėra vieningos nuomonės, kaip diagnozuoti geležies stoką 6–24 mėnesių vaikams.

4. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODIKA

4.1. TYRIMO VIETA, LAIKAS IR TIRIAMŲJŲ ATRANKA

Tyrimas atliktas Kauno medicinos universiteto Vaikų ligų klinikos (KMUK) Vaikų konsultacinėje poliklinikoje ir KMUK Klinikinės chemijos ir hematologijos laboratorijoje. Tyrimui atlikti gautas Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas (2005 m. gruodžio mėn. 6 d., leidimo Nr. BE–2–64). Tyrimas vyko nuo 2005 metų gruodžio mėnesio iki 2007 metų gruodžio mėnesio.

Į klinikinę momentinę studiją įtraukti vaikai, konsultuoti KMUK Vaikų konsultacinėje poliklinikoje dėl įtariamos geležies stokos. Visi pacientai turėjo atliktą hematologinį kraujo tyrimą, buvo gimę laiku ir normalaus svorio.

Pacientų įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Amžius – 6–24 mėnesiai.
2. Gestacinis laikas ≥ 37 savaičių.
3. Gimimo svoris ≥ 2500 gramų.
4. Hb ≥ 90 g/l.
5. CRB <5 mg/l.

Pacientų atmetimo kriterijai

1. Į tyrimą neįtraukti tie, kuri sirgo lėtine liga (onkologine, jungiamojo audinio, inkstų, kepenų, plaučių). Antra pagal dažnį tokio amžiaus vaikams yra antrinė anemija infekcinių ar lėtinių ligų metu. Tiriamiesiems buvo atliktas CRB tyrimas, kuris rodė infekcinį susirgimą. Į tyrimą įtraukėme tik vaikus, kurių CRB <5 mg/l. Atskirti nuo lėtinių ligų anemijos padėjo tėvų apklausa apie vaiko būklę, jo persirgtas ligas, vaiko apžiūra konsultacijos metu. Tiriamieji nesirgo sąnarių, inkstų, kepenų, onkologinėmis ligomis. Lėtinių ligų anemiją padėtų nustatyti ir geležies apykaitos tyrimai. Šių ligų metu būna normalus ar padidėjęs feritinas ir nepadidėję tTfr.
2. Vaikas serga ūmia infekcija arba ja sirgo per pastarąsias 4 savaites.
3. Vartoja geležies preparatus.
4. Serga kitos kilmės anemija (hemolizine, folatų stokos). Hemolizinę anemiją padėtų atskirti geltos epizodai iš anamnezės duomenų, padidėjęs retikulioцитų skaičius. Folio rūgšties stoką rodytų megaloblastiniai pokyčiai kraujyje bei sumažėjusi folio rūgšties koncentracija. Vitamino B₁₂ koncentracija netirta, nes vaikams įgimtų atsargų užtenka iki 5 metų.

Geležies stokos ir geležies stokos anemijos kriterijai

Geležies stoka diagnozuota tada, kai nustatyti pakitę bent du iš keturių rodiklių:

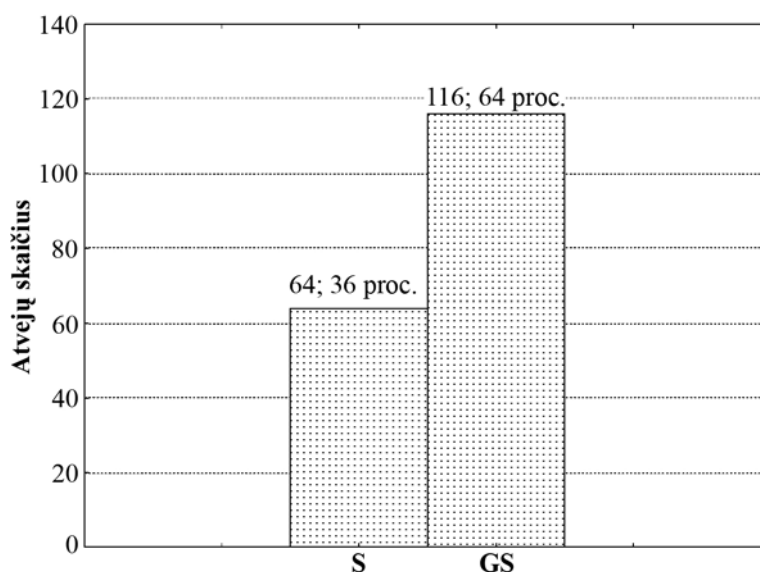
1. Transferinas $\geq 3,6$ g/l.
2. tTfr $\geq 1,89$ mg/l.
3. TP ≤ 10 proc.
4. Feritinas ≤ 12 μ g/l.

Šie tyrimai dažnai minimi literatūroje, naudojami geležies stokos diagnostikai (4 lentelė), įrodytas optimaliausias jų jautrumas ir specifiskumas [27, 40, 114, 122, 144, 145].

Geležies stokos mažakraujystė diagnozuota, kai Hb ≤ 110 g/l [26, 137], pagal PSO rekomendacijas bei įvairių autorių nuomonę [7, 26, 29, 40, 109, 137].

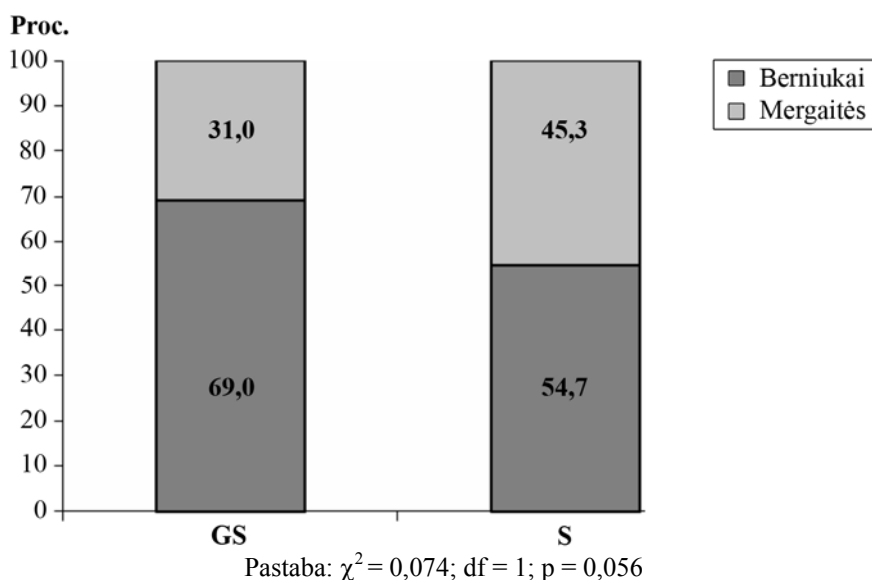
4.2. TIRIAMIEJI

Tyrime dalyvavo 180 pacientų. Visi tiriamieji suskirstyti į dvi grupes pagal geležies stokos kriterijus (bent du iš keturių biocheminių tyrimų – transferinas, transferino prisotinimas, tirpūs transferino receptoriai, feritinas – atitiko geležies stokos kriterijus). Geležies stoka diagnozuota 116 (64 proc.) vaikų. Jie sudarė geležies stokos grupę (GS). 64 (36 proc.) vaikams jos nenustatyta. Tai sveikų vaikų grupė (S) (3 pav.).



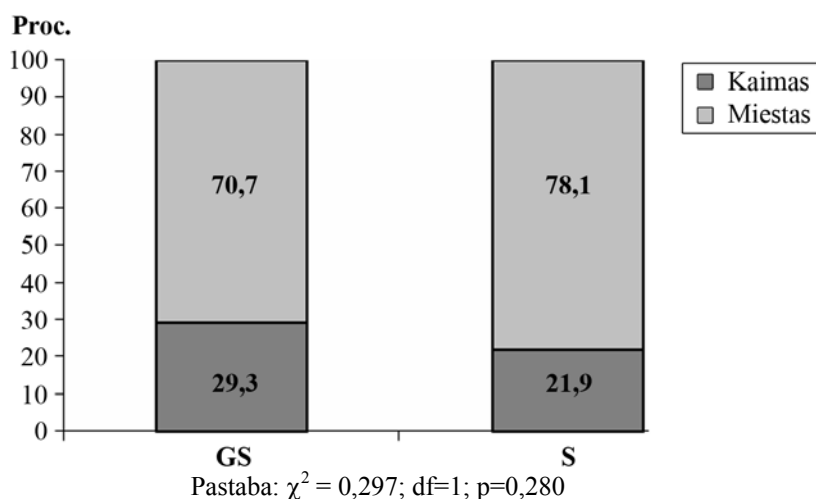
3 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal geležies stokos kriterijus

Tyrime dalyvavo 115 berniukų ir 65 mergaitės. Abiejose tiriamosiose grupėse vyravo berniukai – geležies stokos grupėje jie sudarė 69,0 proc., sveikų vaikų grupėje – 54,7 proc. ($p=0,056$) (4 pav.).



4 pav. Berniukų ir mergaičių santykis tarp geležies stokos ir sveikų vaikų grupių

Analizuojant tiriamųjų pasiskirstymą pagal gyvenamąją vietą, reikšmingų skirtumų nenustatyta. Mieste gyveno 70,7 proc. GS ir 78,1 proc. S grupės vaikų ($p=0,280$) (5 pav.).



5 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal gyvenamąją vietą

4.3. TYRIMO EIGA IR PROCEDŪROS

Tyrėjai pagal Lietuvos Respublikos biomedicininų tyrimų etikos įstatymo (2000 m. gegužės 11 d. VIII–1679) numatomus reikalavimus parengė „Informaciją pacientui (paciento artimiesiems)“ ir „Informuotą paciento ar jo tėvų/globėjų sutikimą dalyvauti tyrime“ (žr. priedą).

Prieš pradėdamas tyrimą tyrėjas išsamiai informuodavo tėvus apie tyrimo tikslus, kraujo paėmimą, atliekamus tyrimus, galimą gydymą. Po to jiems duodavo perskaityti „Informaciją pacientui (paciento artimiesiems)“. Tyrėjas paaiškino, kad tėvų apsisprendimas nedalyvauti tyrime neturės įtakos tolesniam vaiko ištyrimui ir gydymui. Sutikę dalyvauti, tėvai ar globėjai

pasirašydavo „Informuotą paciento ar jo tėvų/globėjų sutikimą dalyvauti tyrime“. Tiriami buvo tik vaikai, kurių tėvai ar globėjai sutiko dalyvauti tyrime.

Dalyvavusieji tyrime buvo klausiami apie vaiko gimimo laiką, svorį, mitybą, infekcines bei lėtines ligas, geležies preparatų vartojimą, anksčiau diagnozuotą ir gydytą mažakraujystę, vaiko mitybą. Buvo teiraujamasi mamų apie mažakraujystę nėštumo metu. Surinkus anamnezę, atlikta pacientų apžiūra, įvertinta, ar vaikas neturi sklaidos trūkumų, ar normalus jo psichomotorinis vystymasis, ar neserga ūmia infekcija.

Kraujo tyrimai imti iš venos KMUK Vaikų konsultacinės poliklinikos procedūrų kabinete 9–12 valandą bei tą pačią dieną tirti KMUK Klinikinės chemijos ir hematologijos laboratorijoje. Klinikiniam kraujo tyrimui iš venos imti 2 ml kraujo į mėgintuvėlį su antikoagulianto tirpalu (EDTA, violetinis dangtelis). Mėgintuvėlis kelis kartus pavartytas, kad nesusidarytų krešulys. Ant mėgintuvėlio užrašytas paciento vardas, pavardė, skyriaus pavadinimas. Biocheminiams kraujo tyrimams iš venos imta 4,5 ml kraujo į mėgintuvėlį be antikoagulianto (raudonas dangtelis). Ant mėgintuvėlio užrašytas paciento vardas, pavardė, tyrimo paėmimo laikas, skyriaus pavadinimas. Mėgintuvėliai su krauju laikyti kambario temperatūroje, į Klinikinės chemijos ir hematologijos laboratoriją nunešti per 1 valandą, užregistruoti registratūroje.

4.3.1. Hematologinis kraujo tyrimas

Kraujo mėgintuvėlis įdėtas į automatinį hematologinį analizatorių (ADVIA 2120, Bayer diagnostics, JAV) KMUK Klinikinės chemijos ir hematologijos laboratorijoje.

ADVIA 2120 – hematologinis analizatorius, dirbantis tėkmės citometrijos principu. Jis matuoja 26 parametrus. Analizatorius turi penkias programas (pagal jas atlikti tyrimai pacientams), kuriomis [162]:

1. Matuojamas hemoglobinas kolorimetriniu metodu be cianido.
2. Tiriami eritrocitai–trombocitai. Analizatorius išmatuoja eritrocitų dydį bei hemoglobino kiekį eritrocite, trombocitų dydį. Aparato programa suskaičiuoja eritrocitus, trombocitus, didelius trombocitus, eritrocitų fragmentus. Analizatorius geba atskirti didelius trombocitus (iki 60 fl) nuo mikrocitų, eritrocitų fragmentų. Eritrocitų citogramoje ląstelės pasisikirsto pagal dydį bei hemoglobino kiekį eritrocite, todėl lengva pažinti vyraujančias ląsteles (pvz., mikrocitines hipochromines, būdingas geležies stokai). Analizatorius skaičiuoja procentinį kiekį hipochrominių, hiperchrominių, mikrocitinių ir makrocitinių ląstelių [162].
3. Peroksidazės metodu atskiriamos peroksidazei teigiamos ląstelės (neutrofilai, eozinofilai ir monocitai) nuo peroksidazei neigiamų ląstelių (limfocitų, bazofilų bei didelių

neatpažintų ląstelių – LUC). Trombocitai atskiriami pagal dydį, eritrocitai lizuoja. Skaičiuojamas bendras leukocitų skaičius.

4. Tiriamas branduolio tankis bei skiltėtumas. Čia skaičiuojamas bendras leukocitų skaičius, atskiriami bazofilai. Programa galima patikrinti leukocitų skaičių pagal trečią programą.
5. Pagal retikulocitų programą šie dažomi oxazinu 750 ir taip atskiriami nuo subrendusių eritrocitų. Analizatorius apskaičiuoja retikulocitų dydį, hemoglobino kiekį ir koncentraciją retikulocite.

ADVIA 2120 tiksliai išmatuoja net labai mažus ir didelius kraujo ląstelių rodiklius (leukocitų $0,02\text{--}400 \times 10^9/l$, trombocitų $5\text{--}3500 \times 10^9/l$, Hb $0\text{--}225 \text{ g/l}$). Kraujo mėginiai stabilūs būna kambario temperatūroje 8–48 valandas, 2–8 °C temperatūroje – 8–72 valandas (pvz., CHr stabilus kambario temperatūroje išlieka 24 valandas, 2–8 °C temperatūroje – 72 valandas).

Atlikus kraujo tyrimus, nustatyti rodmenys, kurie pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. Klinikiniai tyrimai ir jų normos 6–24 mėn. vaikams

Eil. Nr.	Rodmens pavadinimas (literatūros šaltinis)	Kraujo rodmenų normos
1.	Eritrocitų kiekis [110]	$3,7\text{--}5,3 \times 10^{12}/l$
2.	Hemoglobinas [7]	110–135 g/l
3.	Hematokritas [110]	31–43 proc.
4.	Vidutinis eritrocitų tūris [110]	70–78 fl
5.	Vidutinis eritrocitų Hb [110]	23–27 pg
6.	Retikulocitai [110]	0,5–2 proc.
7.	Eritrocitų apimties variacija [107]	11–14,5 proc.
8.	Hb kiekis retikulocite [35]	28–32 pg
9.	Leukocitai [110]	$6\text{--}17,5 \times 10^9/l$
10.	Trombocitai [110]	$150\text{--}400 \times 10^9/l$

4.3.2. Biocheminiai kraujo tyrimai

Mėgintuvėliai su krauju buvo įdėti į centrifugą ir centrifuguoti 3200 aps./min. greičiu. Gavus serumą, jis tirtas nefelometru BN II.

Nefelometras BN II veikia spektrinės analizės principu (tirpalo dalelių šviesos sklaida). Imunocheminių reakcijų metu susidaro imuniniai kompleksai tarp serumo antigeno bei antikūnų. Tirpalas tampa drumstas. Pro drumstą tirpalą praėjusios šviesos stipris ryškiai sumažėja. Išmatavus šviesos stiprį, nustatomas baltymo kiekis tirpale.

Atlikti ir nustatyti rodmenys pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė. Biocheminiai rodmenys ir jų normos

Eil. Nr.	Tyrimo pavadinimas (literatūros šaltinis)	Kraujo rodmenų normos
1.	Transferinas*	2–3,6 g/l
2.	Tirpūs transferino receptoriai*	0,76–1,89 mg/l
3.	Geležis*	11,6–30,4 μmol/l
4.	Feritinas [24,110]	12–140 μg/l
5.	Folinė rūgštis*	6–39 nmol/l
6.	C reaktyvinis baltymas *	<5 mg/l
7.	Transferino prisotinimas [107]	10–45 proc.

Pastaba: * – KMUK Klinikinės chemijos ir hematologijos laboratorijos duomenys.

5. STATISTINIS GAUTŲ DUOMENŲ APDOROJIMAS

Pacientų duomenys buvo koduojami ir įrašyti į statistinės programos paketo „Excell elektronines lenteles“. Statistinė analizė atlikta, naudojant standartinius statistinius paketus – SPSS for Windows 12.0.

Tolydiesiems kintamiesiems įvertinti buvo naudojamas vidurkis (m) ir jo vidutinis kvadratinis nuokrypis (SD) arba 95 proc. pasikliautinis intervalas. Kuomet imties dydis pakankamas ($n > 20$) ir skirstinys normalusis, dviejų grupių vidurkių skirtumai nepriklausomoms imtims buvo lyginti Stjudento (t) dvipusiu kriterijumi. Neparametrinių dydžių ar esant nenormaliajam duomenų pasiskirstymui, vidurkių skirtumai buvo lyginti naudojant Mann–Whitney U testą.

Kokybiniai dydžiai lyginti ir skirtumai tarp jų vertinti skaičiuojant χ^2 kriterijų. Tiesinei priklausomybei tarp analizuojamų požymių įvertinti naudota koreliacinė analizė. Koreliacijos koeficientas r nurodė tiesinio ryšio stiprumą. Jei $r \leq 0,3$ – ryšys silpnas, jei $0,3 \leq r \leq 0,8$ – vidutinis, jei $0,8 \leq r \leq 1$ – stiprus.

Norint įvertinti nepriklausomus tiriamųjų geležies stokos priežasčių bei diagnostikos kriterijus, atlikta logistinė regresija. Rizikai įvertinti buvo naudojamas šansų santykis (ŠS) ir nurodytas jo 95 proc. pasikliautinis intervalas.

Rodmenų jautrumas ir specifiškumas nustatytas remiantis ROC (reciever operator characteristic) kreivėmis. Diagnostinio tyrimo vertė (tyrimo tikslumas) nustatytas apskaičiavus plotą po ROC kreive. Jei plotas po kreive 0,9–1 – tyrimo vertė puiki, 0,8–0,9 – labai gera, 0,7–0,8 – gera, 0,6–0,7 – patenkinama, 0,5–0,6 – nepatenkinama.

Tikrinant statistines hipotezes, buvo pasirinktas 0,05 reikšmingumo lygmuo.

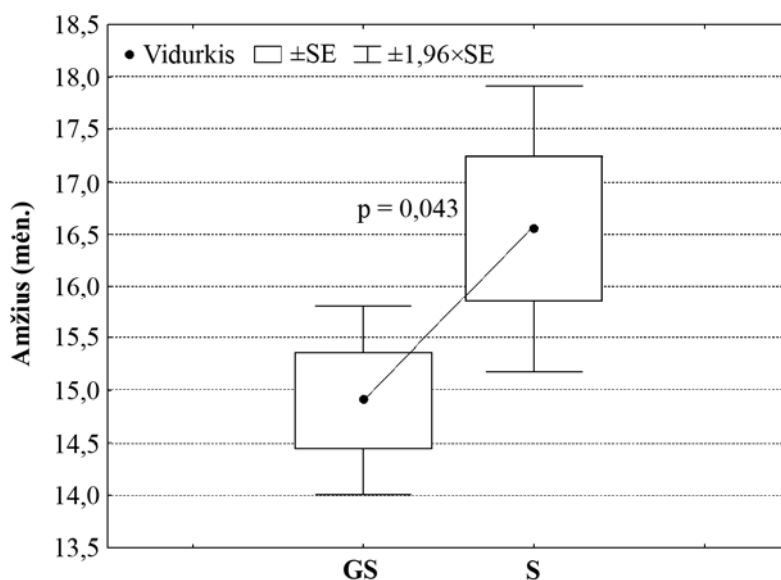
Tyrimo imties tūris patikrintas laikant, jog reikšmingumo lygmuo (pirmos rūšies klaidos tikimybė) $\alpha = 0,05$ ir leistina matavimo paklaida (antros rūšies klaidos tikimybė) $\beta = 0,20$ bei atsižvelgiant į tiriamojo požymio variaciją literatūroje tokioms ligoms.

6. REZULTATAI

6.1. GELEŽIES STOKOS IŠSIVYSTYMĄ ĮTAKOJANČIŲ FAKTORIŲ NUSTATYMAS

Klinikinėje momentinėje studijoje stengėmės nustatyti geležies stoką įtakojančius faktorius 6–24 mėnesių amžiaus vaikams.

Palyginome vaikus grupėse pagal amžių, gimimo svorį, gestacijos laiką bei vaikų skaičių šeimoje. Geležies stoką turintys vaikai buvo reikšmingai jaunesni nei sveiki vaikai (geležies stokos grupėje $14,91 \pm 4,93$ mėn. lyginant su sveikų grupe – $16,55 \pm 5,59$ mėn.) ($p=0,043$) (6 pav.). Gimimo svoris, gestacijos laikas bei vaikų skaičius šeimose statistiškai reikšmingai nesiskyrė (7 lentelė).

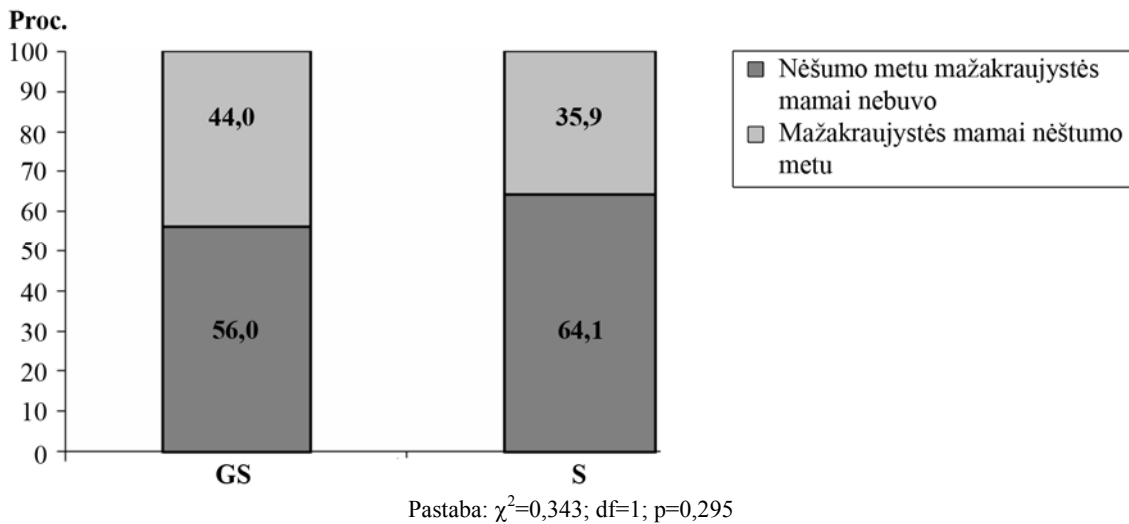


6 pav. Amžiaus vidurkių (mėn.) skirtumas tarp geležies stokos (GS) ir sveikų (S) vaikų grupių

7 lentelė. Gestacijos laiko, gimimo svorio bei vaikų skaičiaus šeimoje vidurkiai

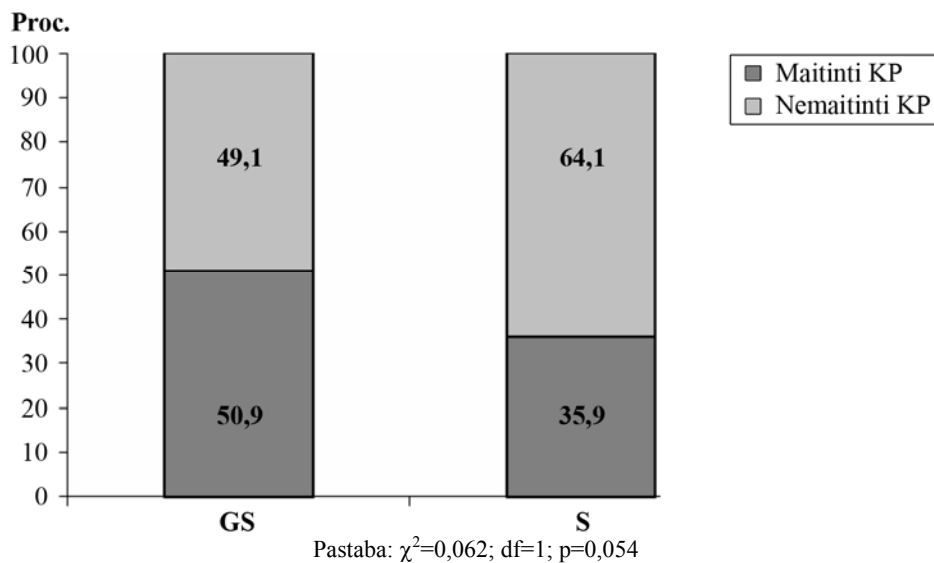
Požymis	GS	S	p
	$\bar{x} \pm SN$	$\bar{x} \pm SN$	
Gestacijos laikas (sav.)	$39,69 \pm 0,95$	$39,88 \pm 0,97$	0,446
Gimimo svoris (g)	$3425,66 \pm 516,99$	$3562,89 \pm 453,45$	0,326
Vaikų skaičius šeimoje	$1,69 \pm 0,98$	$1,53 \pm 0,75$	0,234

Tirtas ryšys tarp mamų mažakraujystės nėštumo metu bei vaikų mitybos ir geležies stokos. GS grupėje daugiau mamų (44 proc.) sirgo mažakraujyste nėštumo metu nei S grupėje (35,9 proc.), tačiau duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi ($p=0,295$) (7 pav.).



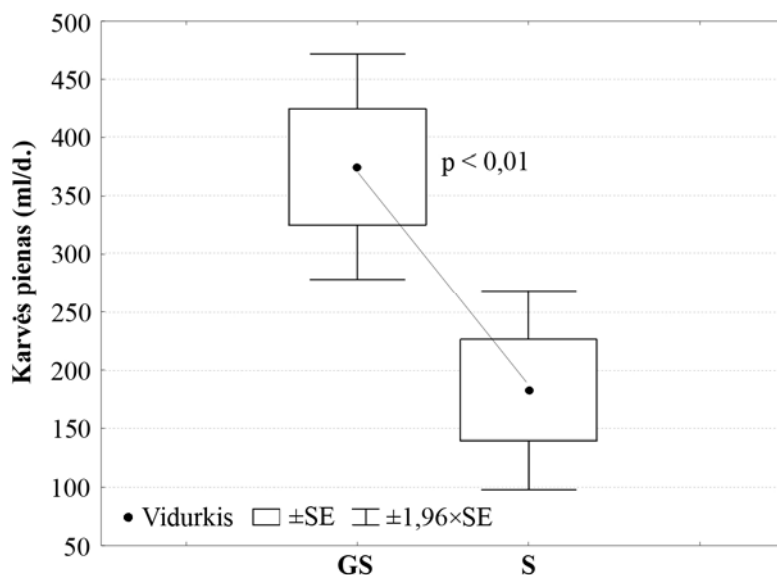
7 pav. Mamos mažakraujystės dažnis GS ir S grupėse

Neteisinga mityba – viena iš geležies stokos priežasčių kūdikiams. Įvertinus vaikų maitinimo ypatumus, nustatėme, kad GS grupėje vaikai dažniau maitinti karvės pienu (50,9 proc.), lyginant su sveikais vaikais ($p=0,054$) (8 pav.) Adaptuotais mišiniais dažniau maitinti vaikai, neturintys geležies stokos (S grupėje 65,6 proc. lyginant su GS grupe 56,9 proc.; $p=0,253$). Abiejose grupėse virš 90 procentų vaikų maitinti motinos pienu. Visos stebėtos tendencijos neparodė statistiškai reikšmingo skirtumo ($p=0,453$).



8 pav. Maitinimo karvės pienu įtaka geležies stokai vystytis

Skaičiavome per dieną išgerto karvės pieno (ml) vidurkį ir palyginome tarp GS ir S grupių. Patikimai daugiau karvės pieno gėrė vaikai turintys geležies stoką (GS grupėje $375 \pm 534,32$ ml lyginant su S grupe $182,8 \pm 347,12$ ml; $p=0,01$) (9 pav.).



9 pav. Išgeriamo karvės pieno ml/d skirtumai tarp tiriamųjų grupių

Sveiki vaikai ilgiau maitinti motinos pienu, anksčiau pradėti maitinti košėmis, mėsa, tačiau šie skirtumai statistiškai nereikšmingi (8 lentelė).

8 lentelė. Mitybos ypatumų palyginimas tarp vaikų su geležies stoka ir sveikų vaikų

Požymis	GS	S	p
	$\bar{x} \pm SN$	$\bar{x} \pm SN$	
Maitinimo motinos pienu trukmė (mėn.)	6,4±4,78	6,69±5,41	0,528
Amžius (mėn.), kada pradėtas maitinimas karvės pienu	3,96±4,94	3,27±5,13	0,499
Amžius (mėn.), kada pradėtas maitinimas adaptuotais mišiniais	2,16±3,18	2,64±3,24	0,842
Amžius (mėn.), kada pradėtas maitinimas pirma koše	5,37±1,68	5,34±1,13	0,061
Amžius (mėn.), kada pradėtas maitinimas mėsa	6,79±1,54	6,67±1,06	0,178

Atlikus logistinę regresinę analizę, nustatėme, kad didžiausia tikimybė sirgti geležies stoka yra vaikams, maitintiems karvės pienu – tai didina tikimybę susirgti 1,85 karto. Diagnozuota anemija mamai nėštumo metu didina riziką sirgti geležies stoka 1,4 karto (9 lentelė).

9 lentelė. Geležies stokos vystymosi tikimybės įvertinimas logistinės regresijos metodu, remiantis vaikų mityba bei mamos mažakraujyste nėštumo metu

Požymis	Galimybių santykis	95% PI	p
Anemija mamai nėštumo metu	1,40	1,11–1,76	< 0,05
Maitinti karvės pienu	1,85	1,49–2,29	< 0,01

6.2. HEMATOLOGINIŲ KRAUJO RODMENŲ, BŪDINGŲ GELEŽIES STOKAI, PAILYGINIMAS TIRIAMŲJŲ GRUPĖSE

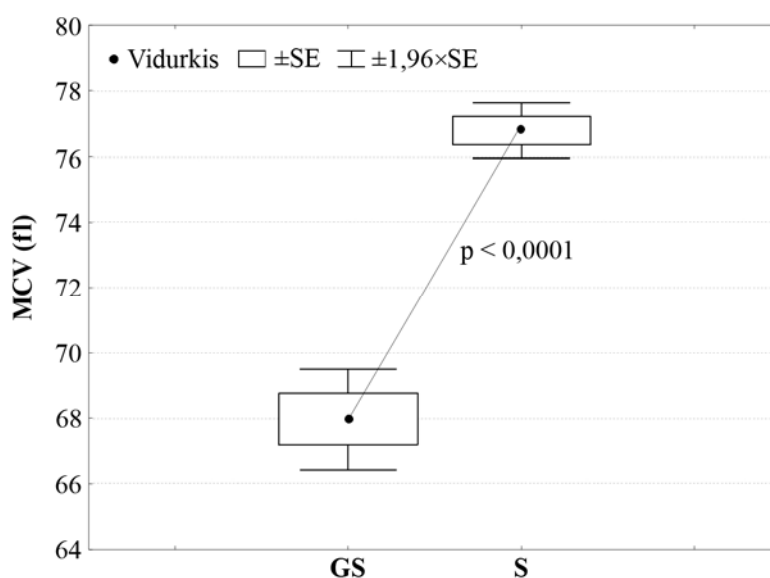
Norėdami sužinoti, kurie hematologiniai tyrimai geriau atspindi geležies stoką, palyginome klinikinių tyrimų pokyčių dažnį tarp grupių. Geležies stokos grupėje reikšmingai padidintas RDW (75,9 proc.), sumažintas MCV (55,2 proc). GS grupėje 52,6 proc. tiriamųjų stebėjome sumažintą Hb

($p < 0,0001$). GS grupėje reikšmingai buvo padidinti trombocitai ($p = 0,006$). Retikuliocitų kiekis tarp grupių skyrėsi nereikšmingai. (10 lentelė).

10 lentelė. Hematologinių kraujo rodmenų, būdingų geležies stokai, dažnumo palyginimas

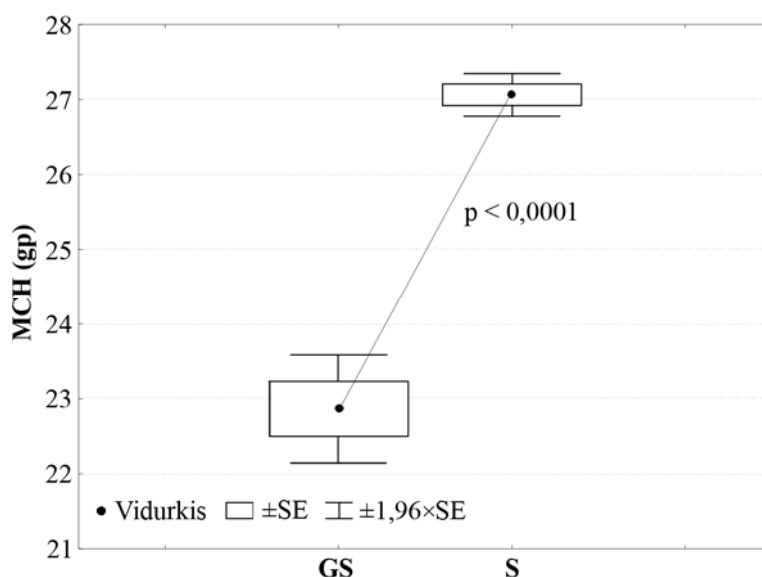
Rodmenys	GS n (proc.)	S n (proc.)	P	Iš viso n (proc.)
Hb \leq 110 g/l	61 (52,6)	10 (15,6)	$<0,0001$	71 (39,4)
Ht <31 proc.	31 (26,7)	3 (4,7)	$<0,0001$	34 (18,9)
MCV <70 fl	64 (55,2)	1 (1,6)	$<0,0001$	65 (36,1)
MCH <23 pg	49 (42,2)	0	–	49 (27,2)
RDW $>14,5$ proc.	88 (75,9)	21 (32,8)	$<0,0001$	109 (60,6)
CHr <28 pg	78 (67,2)	8 (12,5)	$<0,0001$	86 (47,8)
Retikuliocitai >2 proc.	13 (11,2)	6 (9,4)	0,702	19 (10,6)
Trombocitai $>400 \times 10^9/l$	53 (45,7)	16 (25)	0,006	69 (38,3)

Palyginome hematologinių kraujo rodmenų vidurkių skirtumus tarp geležies stokos grupės bei vaikų, kuriems geležies stokos nėra. Reikšmingi skirtumai stebimi vertinant MCV rodmenų vidurkius. GS grupėje MCV yra $67,97 \pm 8,42$ fl lyginant su sveikų grupę – $76,80 \pm 6,53$ fl; $p < 0,0001$ (10 pav.).



10 pav. Vidutinio eritrocitų tūrio vidurkių skirtumai tarp geležies stokos ir sveikų vaikų grupių

Statistiškai reikšmingi skirtumai matomi vertinant MCH tyrimus. Geležies stokos grupėje MCH $22,86 \pm 3,97$ pg lyginant su sveikų vaikų grupę – $27,06 \pm 1,15$ pg; $p < 0,0001$ (11 pav.).



11 pav. Vidutinio eritrocitų hemoglobino vidurkių skirtumai tarp geležies stokos ir sveikų vaikų grupių

Kitų hematologinių rodmenų vidurkių palyginimai pateikti 11 lentelėje. GS grupėje reikšmingai padidinti eritrocitai bei RDW ($p < 0,0001$), sumažintas Ht ($p = 0,045$). Sveikų vaikų grupėje trombocitų, retikulocitų kiekis buvo mažesnis, tačiau tarp grupių šių rodiklių skirtumai reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,05$).

11 lentelė. Tiriamųjų grupių hematologinių rodmenų vidurkių palyginimas geležies stokos ir sveikų vaikų grupėse

Tyrimas	GS	S	p
	$\bar{x} \pm SN$	$\bar{x} \pm SN$	
Eritrocitai ($\times 10^{12}/l$)	4,75 \pm 0,52	4,34 \pm 0,27	<0,001
Ht (proc.)	32,31 \pm 2,98	34,55 \pm 2,44	0,045
RDW (proc.)	16,62 \pm 2,71	14,45 \pm 2,13	<0,001
Retikulocitai (proc.)	1,36 \pm 0,54	1,24 \pm 0,52	0,778
Trombocitai ($\times 10^9/l$)	409,23 \pm 110,45	365,66 \pm 92,83	0,150

Vertindami hematologinius tyrimus, nustatėme, kad didžiausią tikimybę diagnozuojant geležies stoką turi MCV: MCV sumažėjimas 77,54 karto padidina tikimybę diagnozuoti geležies stoką (12 lentelė).

12 lentelė. Geležies stokos vystymosi tikimybės įvertinimas logistinės regresijos metodu, remiantis hematologiniais kraujo rodmenimis

Rodmenys	Galimybių santykis	95 proc. PI	p
Hb \leq 110 g/l	5,99	4,75–7,56	<0,001
Ht <31 proc.	7,42	5,30–10,38	<0,001
MCV <70fl	77,54	60,80–98,88	<0,01
RDW >14 proc.	6,44	5,33–7,76	<0,001
CHr <28 pg	14,37	11,63–17,75	<0,001
Trombocitai >400 $\times 10^9/l$	2,52	1,99–3,2	<0,05

6.3. BIOCHEMINIŲ KRAUJO RODMENŲ, BŪDINGŲ GELEŽIES STOKAI, Palyginimas tiriamųjų grupėse

Literatūros duomenimis, siekiant įrodyti geležies stoką, atliekama daug biocheminių tyrimų, todėl norėjome išsiaiškinti, kurių tyrimų pokyčiai būdingi geležies stokai. Mūsų studijoje reikšmingi skirtumai stebėti tarp visų parametru. Geležies stokos grupėje 93,1 proc. atvejų buvo sumažinta Fe, 87,9 proc. – TP, 79,3 proc. – eritinas, 92,2 proc. atvejų padidinti tTfr ($p < 0,0001$) (13 lentelė).

13 lentelė. Biocheminių kraujo rodmenų, būdingų geležies stokai, dažnumo palyginimas tarp geležies stokos ir sveikų vaikų grupių

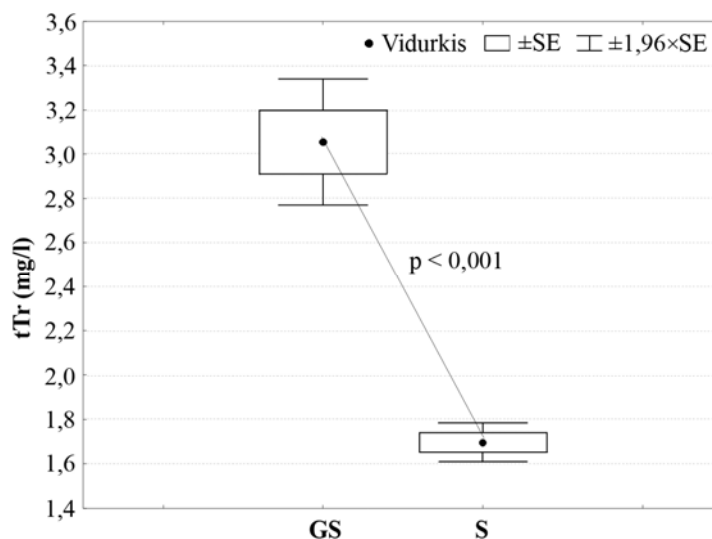
Rodmenys	GS n (proc.)	S n (proc.)	p	Iš viso n (proc.)
Fe \leq 11,6 μ mol/l	108 (93,1)	29 (45,3)	<0,0001	137 (76,1)
Transferinas \geq 3,6 g/l	50 (43,1)	2 (3,1)	<0,0001	52 (28,9)
tTfr \geq 1,89 mg/l	107 (92,2)	14 (21,9)	<0,0001	121 (67,2)
TP \leq 10 proc.	102 (87,9)	9 (4,1)	<0,0001	111 (61,7)
Feritinas \leq 12 μ g/l	92 (79,3)	10 (15,6)	<0,0001	102 (56,7)

Visų biocheminių kraujo rodmenų, būdingų geležies stokai, vidutiniai dydžiai buvo patikimai labiau išreikšti geležies stokos grupėje. 14 lentelėje pateikiame reikšmingus transferino bei TP pokyčius tarp GS ir sveikų vaikų grupės.

14 lentelė. Tiriamųjų grupių biocheminių kraujo rodmenų vidurkių palyginimas

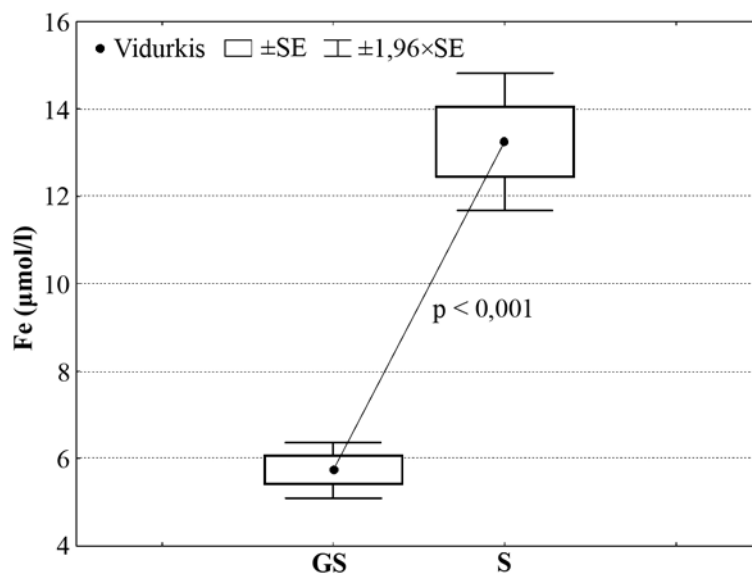
Rodmenys	GS	S	p
	$\bar{x} \pm SN$	$\bar{x} \pm SN$	
Transferinas (g/l)	3,65 \pm 0,86	2,88 \pm 0,50	<0,001
TP (proc.)	6,68 \pm 5,04	17,41 \pm 8,60	<0,001

Palyginus tTfr rodmenų vidurkius, šie reikšmingai didesni buvo GS grupėje – 3,05 \pm 1,57 mg/l lyginant su S grupe – 1,69 \pm 0,35 mg/l; $p < 0,001$ (12 pav.).



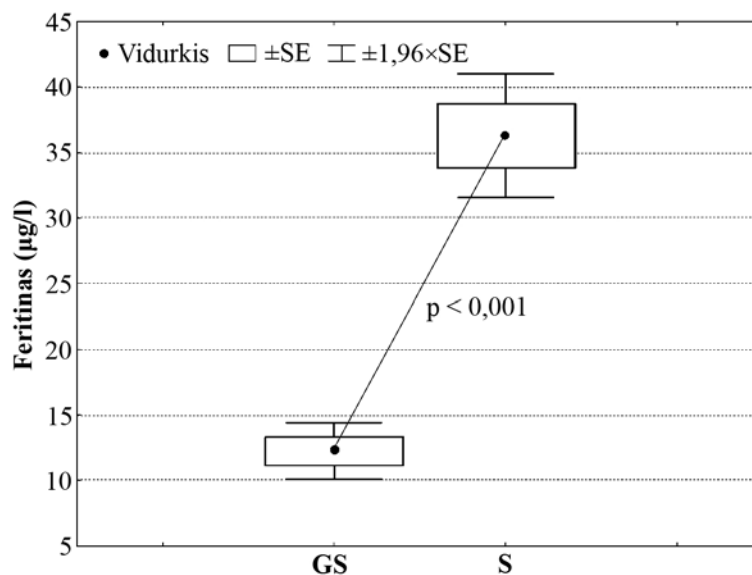
12 pav. Tirpių transferino receptorių rodmenų vidurkių skirtumai tarp geležies stokos ir sveikų vaikų grupių

Reikšmingi skirtumai tarp grupių buvo ir įvertinus Fe rodmenis. GS grupėje $5,74 \pm 3,48 \mu\text{mol/l}$ lyginant su S grupe – $13,25 \pm 6,39 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$ (13 pav.).



13 pav. Geležies serume rodmenų vidurkių skirtumai tarp geležies stokos ir sveikų vaikų grupių

Reikšmingus skirtumus gavome vertindami feritino vidurkių rodmenis. GS grupėje feritino koncentracijos vidurkis buvo $12,26 \pm 11,86 \mu\text{g/l}$ lyginant su S grupe – $36,28 \pm 19,17 \mu\text{g/l}$; $p < 0,001$ (14 pav.).



14 pav. Feritino rodmenų vidurkių skirtumai tarp geležies stokos ir sveikų vaikų grupių

Palyginus biocheminių kraujo rodmenų pokyčius tarp grupių, didžiausia tikimybė diagnozuoti geležies stoką yra sumažėjus transferino prisotinimui ir padidėjus tirpiems transferino receptoriams (15 lentelė).

15 lentelė. Geležies stokos vystymosi tikimybės įvertinimas logistinės regresijos metodu, remiantis biocheminiais kraujo rodmenimis

Rodmenys	Galimybių santykis	95 proc. PI	p
Transferinas $\geq 3,6$ g/l	23,48	17,90–30,82	<0,001
TP ≤ 10 proc.	44,52	36,97–53,63	<0,001
tTfR $\geq 1,89$ mg/l	42,46	35,53–50,74	<0,001
Fe $\leq 11,6$ μ mol/l	16,29	13,78–19,26	<0,001
Feritinas ≤ 12 μ g/l	20,70	17,05–25,13	<0,001

6.4. HEMATOLOGINIŲ IR BIOCHEMINIŲ KRAUJO RODMENŲ PROGNOSTINĖS VERTĖS GELEŽIES STOKAI DIAGNOZUOTI

Vienas svarbiausių mūsų darbo uždavinių buvo apskaičiuoti tyrimų prognostines bei ribines vertes naudojant ROC kreives. Jautriausi ir specifiskiausi iš klinikinių kraujo rodmenų, diagnozuojant geležies stoką, buvo MCV (esant ribinei vertei 74,25 fl, jautrumas 79,7 proc., specifiskumas 72,4 proc.) ir MCH (esant ribinei vertei 26,15, jautrumas 79,7 proc., specifiskumas 77,6 proc.). Hb, eritrocitų, Ht jautrumas ir specifiskumas mažesni nei MCV, MCH. RDW jautrumas ir specifiskumas labai mažas (32,8 proc. ir 27,6 proc.) (16 lentelė).

16 lentelė. Hematologinių rodmenų jautrumas ir specifiskumas geležies stokai diagnozuoti ROC kreivių duomenimis geležies stokos ir sveikų vaikų grupėse

Rodmenys	Jautrumas (proc.)	Specifiskumas (proc.)	95 proc. PI	Ribinė vertė
MCV (fl)	79,7	72,4	67,2–82,85	74,25
MCH (pg)	79,7	77,6	24,35–29,6	26,15
CHr (pg)	76,6	78,4	24–30,95	28,55
Ht (proc.)	67,2	66,4	28,5–42,00	33,5
Hb (g/l)	65,6	67,2	102,5–136	113,5
Retikuliocitai (proc.)	48,4	42,7	0,74–4,89	1,18
Trombocitai ($\times 10^9$ /l)	40,6	39,7	175–677	381
Eritrocitai ($\times 10^{12}$ /l)	35,9	34,5	3,88–7,05	4,47
RDW (proc.)	32,8	27,6	12,1–27,15	14,75

Įvertinus biocheminius tyrimus, jautriausi ir specifiskiausi yra transferino prisotinimas (esant ribinei vertei 10,5 proc., jautrumas 85,9 proc., specifiskumas 87,9 proc.), tirpūs transferino receptoriai (esant ribinei vertei 1,89 mg/l, jautrumas ir specifiskumas 82,8 proc.), feritinas (esant ribinei vertei 20,45 μ g/l, jautrumas 81,3 proc., specifiskumas 81,9 proc.) ir Fe (esant ribinei vertei 7,85 μ mol/l, jautrumas 81,3 proc., specifiskumas 81 proc.) (17 lentelė).

17 lentelė. Biocheminių kraujo rodmenų jautrumas ir specifiškumas geležies stokai diagnozuoti ROC kreivių duomenimis geležies stokos ir sveikų vaikų grupėse

Rodmenys	Jautrumas (proc)	Specifiškumas (proc.)	95 proc. PI	Ribinė vertė
TP (proc.)	85,90	87,90	1,50–29,50	10,5
tTfr (mg/l)	82,80	82,80	0,18–9,40	1,89
Feritinas (µg/l)	81,30	81,90	10,15–77,7	20,45
Fe (µmol/l)	81,30	81,00	1,55–19,37	7,85
Transferinas (g/l)	65,50	67,20	1,03–6,55	3,16

Įvertinus ROC kreivių duomenis, reikšmingai didžiausią tikimybę sirgti geležies stoka hematologinių rodmenų duomenimis rodo MCH ir MCV (18 lentelė). Hemoglobino, hematokrito prognostinė vertė geležies stokai diagnozuoti mažesnė nei MCV ir MCH.

18 lentelė. Klinikinių kraujo rodmenų nustatymas geležies stokai vertinti ROC kreivių duomenimis tarp geležies stokos ir sveikų vaikų grupių

Rodmenys	Plotas po kreive	SE	95 proc. PI	p
MCH (pg)	0,861	0,027	0,809–0,913	<0,001
MCV (fl)	0,827	0,030	0,769–0,885	<0,001
CHr (pg)	0,819	0,031	0,759–0,880	<0,001
Hb (g/l)	0,744	0,036	0,674–0,813	<0,001
Ht (proc.)	0,718	0,038	0,643–0,793	<0,001
Retikulocitai (proc.)	0,441	0,045	0,353–0,530	0,193
Trombocitai ($\times 10^9/l$)	0,375	0,042	0,292–0,458	0,005
Eritrocitai ($\times 10^{12}/l$)	0,254	0,036	0,182–0,325	<0,001
RDW (proc.)	0,192	0,034	0,126–0,258	<0,001

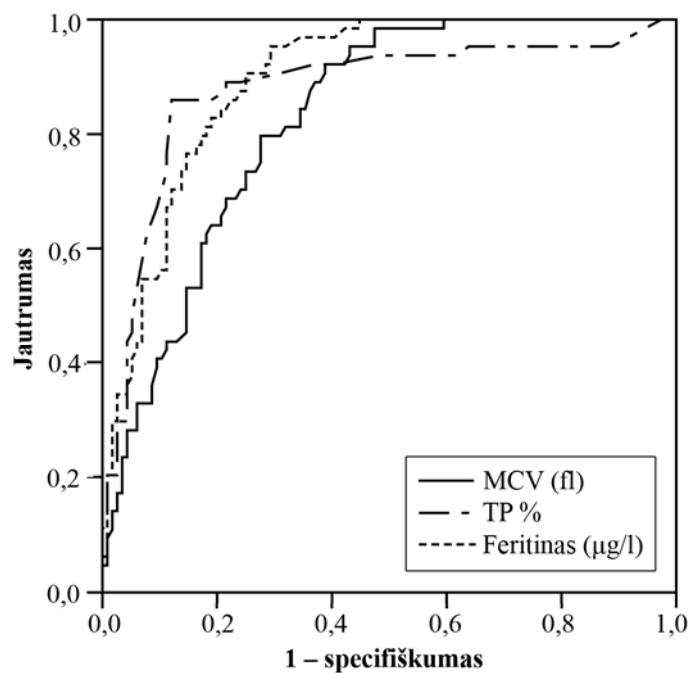
Vertinant biocheminių rodmenų plotus po kreivėmis, reikšmingai didžiausią tikimybę sirgti GS rodo tirpūs transferino receptoriai, feritinas, transferino prisotinimas, geležis serume (19 lentelė).

19 lentelė. Biocheminių kraujo rodmenų nustatymas geležies stokai vertinti ROC kreivių duomenimis tarp geležies stokos ir sveikų vaikų grupių

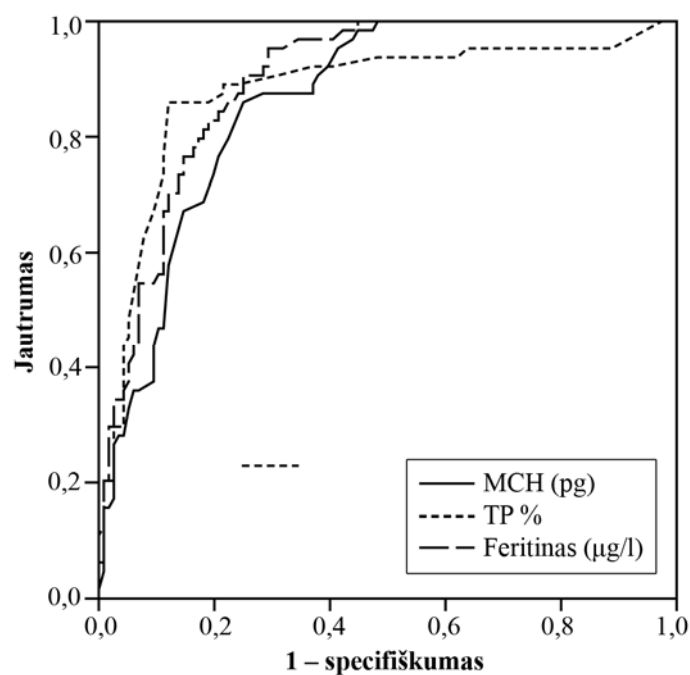
Rodmenys	Plotas po kreive	SE	95 proc. PI	p
tTfr (mg/l)	0,896	0,025	0,848–0,944	<0,001
Feritinas (µg/l)	0,896	0,023	0,851–0,940	<0,001
Fe (µmol/l)	0,880	0,027	0,826–0,933	<0,001
TP (proc.)	0,878	0,030	0,818–0,937	<0,001
Transferinas (g/l)	0,773	0,035	0,705–0,842	<0,001

Naudodami ROC kreives, palyginome jautriausius ir specifiškiausius hematologinius rodmenis – MCV, MCH su feritinu bei transferino prisotinimu – biocheminiais tyrimais, literatūros duomenimis dažniausiai naudojamais geležies stokai diagnozuoti.

15, 16 paveiksluose parodyta, kad MCV (0,827) ir MCH (0,861) savo plotais po kreive artimi transferino prisotinimui ir feritinui, kurių plotai po kreive yra 0,878 ir 0,896.

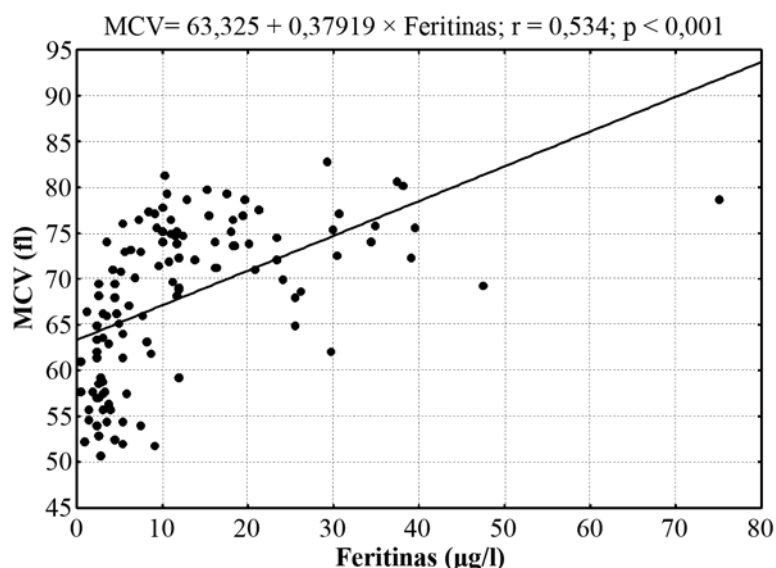


15 pav. Vidutinio eritrocitų tūrio, feritino ir transferino prisotinimo rodmenų ROC kreivių palyginimas

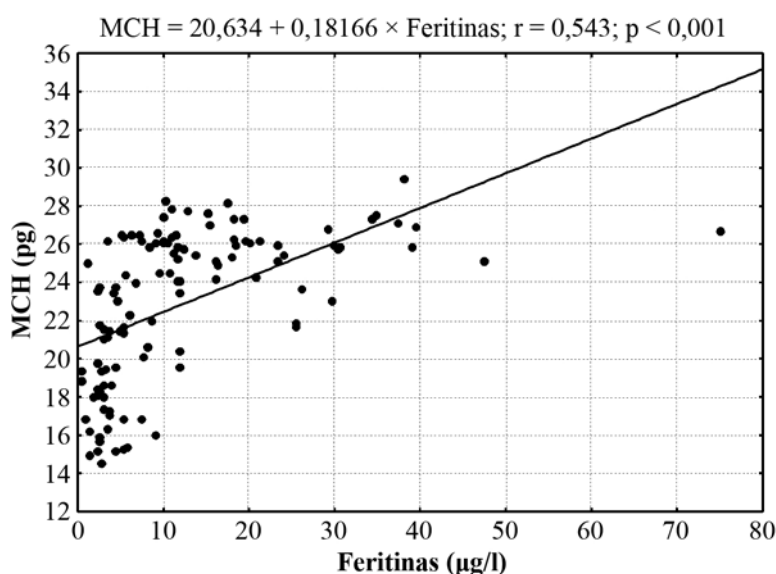


16 pav. Vidutinio eritrocitų hemoglobino, feritino ir transferino prisotinimo rodmenų ROC kreivių palyginimas

Palyginus sąsajas tarp MCV, MCH ir feritino, nustatėme reikšmingą ryšį tarp šių rodmenų. Mažėjant feritinui reikšmingai mažėja ir MCV, MCH geležies stokos grupėje (17, 18 pav.).



17 pav. Sąsajos tarp feritino ir vidutinio eritrocitų tūrio geležies stokos grupėje

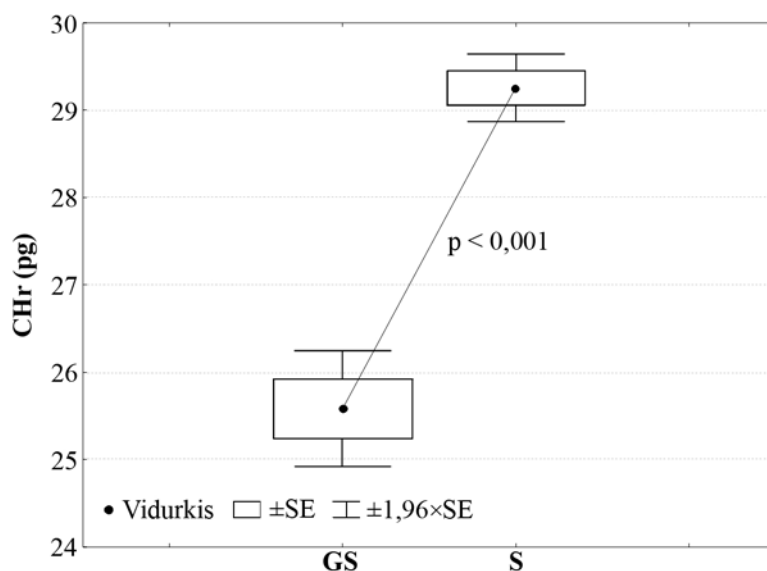


18 pav. Sąsajos tarp feritino ir vidutinio eritrocitų hemoglobino geležies stokos grupėje

6.5. HEMOGLOBINO KIEKIO RETIKULIOCITUOSE DIAGNOSTINĖ IR PROGNOZINĖ VERTĖ GELEŽIES STOKAI DIAGNOZUOTI

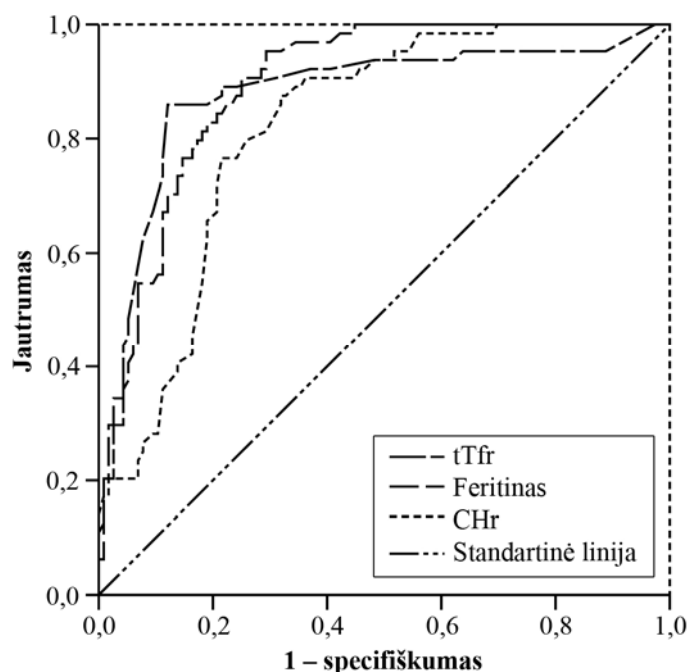
Atliktame tyrime įvertinome ir palyginome hemoglobino kiekio retikuliocituose rodmenį su kitais hematologiniais ir biocheminiais rodmenimis. Hemoglobino kiekis retikuliocyte reikšmingai dažniau buvo padidintas geležies stokos grupėje (67,2 proc. lyginant su 12,5 proc. sveikų vaikų grupėje) (10 lentelė).

Įvertinus CHr rodmenis vidurkių skirtumus tarp grupių nustatėme, kad šis rodiklis ženkliai mažesnis geležies stokos grupėje (GS grupėje $25,58 \pm 3,64$ pg lyginant su sveikų vaikų grupe – $29,25 \pm 1,56$ pg; $p < 0,001$) (19 pav.).



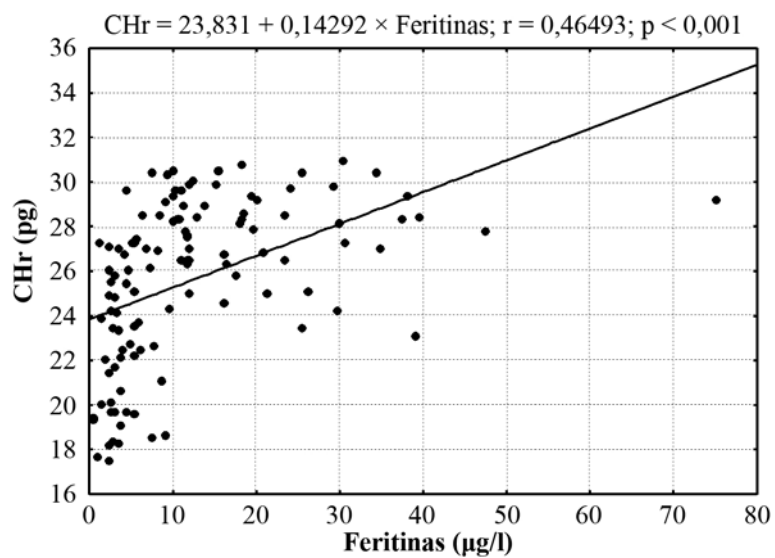
19 pav. Hemoglobino kiekio retikulocituose rodmens vidurkio skirtumai geležies stoka ir sveikų vaikų grupėse

Hemoglobino kiekio retikulocituose sumažėjimas 14,37 kartų didina tikimybę sirgti geležies stoka (12 lentelė). CHr yra vienas iš jautriausių ir specifiskiausių hematologinių rodmenų geležies stokai diagnozuoti. Esant CHr ribinei vertei 28,55 pg, šio rodmenio jautrumas yra 76,6 proc., o specifiskumas 78,4 proc. (16 lentelė) ir yra lygintinas su MCV ir MCH. Įvertinus ROC kreivės duomenis, CHr plotas po kreive yra 0,819 ir yra artimas feritinui bei tirpiems transferino receptoriams (18, 19 lentelė, 20 pav.).



20 pav. Hemoglobino kiekio retikulocituose, feritino ir transferino prisotinimo rodmenų ROC kreivių palyginimas

Palyginus sąsajas tarp CHR ir feritino, kuris yra dažniausiai naudojamas rodmuo geležies stokaui diagnozuoti, nustatėme, kad mažėjant feritinui reikšmingai mažėja ir hemoglobino kiekis retikuliocite (21 pav.).



21 pav. Sąsajos tarp feritino ir hemoglobino kiekio retikuliocituose geležies stokos grupėje

7. REZULTATŲ APTARIMAS

Klinikiniame tyrime, atliktame 2006–2007 metais, dalyvavo 6–24 mėnesių vaikai, konsultuoti KMUK Vaikų konsultacinėje poliklinikoje dėl įtariamos geležies stokos, todėl pacientų kontingentas, mūsų nuomone, atitinka klinikinės praktikos realybę. Ištyrėme 180 vaikų, kurie buvo pasirinkti pagal įtraukimo ir atmetimo į studiją kriterijus. Kadangi mūsų studija klinikinė, toks skaičius pakankamas. Tai įrodo tyrimo imties tūris bei kitų klinikinių studijų patirtis: Vendt klinikinėje studijoje tyrė 171 vaiką, Ullrich – 147, Domellof – 263, Brugnara – 210 [7, 26, 29, 34].

Mūsų tyrime dalyvavo daugiau berniukų. Jie sudarė 63 proc. Daugumoje tyrimų vyravo berniukai: Vendt studijoje – 53,8 proc. [7], Ullrich – 57 proc. [26], Domellof – 51,7 proc. [29]. Domellof ištyrė 263 keturių ir devynių mėnesių kūdikius ir pastebėjo įdomų skirtumą tarp lyčių – keturių mėnesių berniukai statistiškai reikšmingai turėjo 2 g/l mažesnę hemoglobina, 2,7 fl mažesnę MCV, 40 proc. mažesnę feritina nei mergaitės. 9 mėnesių amžiaus berniukų hemoglobinas buvo 4 g/l mažesnis nei mergaičių, MCV – 3,5 fl, feritinas 30 procentų. Tai buvo aiškinama greitesniu berniukų kūno masės augimu bei su hormonais susijusiais metabolizmo skirtumais. Jau yra įrodyta, kad insulino ir leptino koncentracijos tokio amžiaus mergaitėms ir berniukams skiriasi [29]. Galimai tai turi reikšmės geležies apykaitai ir dėl šių priežasčių mūsų tyrime taip pat dalyvavo daugiau berniukų.

Nustatėme, kad jaunesni vaikai ($14,91 \pm 4,93$ mėn.) dažniau turėjo geležies stoką nei vyresni vaikai ($16,55 \pm 5,59$ mėn.). Panašius duomenys skelbia ir anglų studija. Thane tyrė tūkstantį tris 1,5–4,5 metų vaikus ir nustatė, kad geležies stoka reikšmingai dažnesnė buvo 1,5–2,5 metų vaikams nei vyresniems [163]. Fajolu tyrė 282 6–24 mėnesių amžiaus vaikus ir reikšmingai dažniau geležies stoką nustatė jaunesniems vaikams ($8,96 \pm 2,54$ mėn. lyginant su $10,94 \pm 4,55$ mėn.) [142]. Galimai tai reikėtų sieti su mitybos ypatumais – mažesni vaikai daugiau valgo pieno produktų, mažiau košių, mėsos. Ohlund nustatė reikšmingą koreliaciją tarp suvalgytos mėsos kiekio ir feritino 6 mėnesių – 4 metų vaikams [127]. Gimimo svoris bei gestacijos laikas mūsų darbe reikšmingai nesiskyrė tarp grupių, nes pagal įtraukimo ir atmetimo kriterijus į studiją įtraukti tik laiku gimę ir normalaus svorio vaikai. Skirtumo tarp vaikų skaičiaus šeimose, vertinant geležies stoką, nebuvo galimai dėl to, kad Lietuvoje šeimos nėra gausios.

Bandėme išsiaiškinti geležies stokos priežastis tarp geležies stokos ir sveikų vaikų grupių. Mūsų studijoje mamos anemija buvo nereikšmingai dažnesnė geležies stokos grupėje, nors kitų studijų duomenimis tai gali būti geležies stokos priežastis, ypač neišnešiotų vaikų grupėje. Esant mažoms mamos geležies atsargoms, mažiau jos gauna vaisius, vaikui augant jos greičiau išsenka [61]. Australijoje ištyrus 4320 vaikus paaiškėjo, kad reikšmingai mažesnę hemoglobina turi vaikai,

kurių mamos nėštumo metu sirgo anemija [77]. Ohlund ištyrė 127 vaikus, nustatė ryšį tarp mamų ir vaikų anemijos [127]. Mūsų tyrimo duomenimis mamos anemija nėštumo metu didina riziką vaikui sirgti geležies stoka 1,4 karto. Panašius duomenis gavo Vendt savo studijoje. Ištyrusi 171 9–12 mėnesių kūdikius, nustatė, kad mamos anemija nėštumo metu didino riziką sirgti geležies stoka 0,8 karto [7].

Vend, Zlotkin savo darbuose įrodo, kad geležies stokos mažakraujystė retesnė tiems vaikams, kurie maitinami adaptuotais mišiniais [7, 164]. Mūsų tyrimo duomenimis adaptuotais mišiniais nereikšmingai dažniau maitinti vaikai, kuriems geležies stokos nenustatėme. Galimai ištyrus daugiau vaikų, mūsų rezultatai būtų panašūs. Tanzanijoje ištyrus 378 trijų–dvidešimt trijų mėnesių vaikus paaiškėjo, kad maiste yra tik 15–27 proc. reikalingos geležies. 68 procentai vaikų turėjo sumažintą hemoglobina [165]. Savo darbe įrodėme, kad patikimai daugiau karvės pieno gėrė vaikai turintys geležies stoką nei sveiki (375 ± 534 ml lyginant su $182,8 \pm 347$ ml). Mūsų duomenys panašūs į anglų studijos rezultatus, kurie įrodė, kad išgeriant karvės pieno >400 ml/d reikšmingai dažniau vystosi geležies stoka [163]. Mūsų duomenimis maitinimas karvės pienu didina geležies stokos riziką 1,85 karto. Estijoje atliktoje studijoje gauti panašūs duomenys – maitinimas karvės pienu didina geležies stokos riziką 1,6 karto [7]. Albanijoje ištyrus 112 vaikų, nustatyta, kad geležies stokos mažakraujystė 6,2 karto dažniau vystosi vaikams, maitinamiems karvės pienu [166]. Kanadoje ištyrus 6–12 mėnesių amžiaus vaikus, 3,05 karto didėjo rizika sirgti geležies stoka maitintiems karvės pienu [167]. Mūsų studijos rezultatai artimesni estų duomenims.

Geležies stokos mažakraujystei būdingi MCV, MCH, CHr sumažėjimas bei RDW padidėjimas hematologiniame kraujo tyrime, kurį atlieka hematologiniai analizatoriai. Juos turi dauguma pirminės sveikatos priežiūros centrų. Patikslinti geležies stoką ir geležies stokos mažakraujystę galima atliekant sudėtingesnius biocheminius tyrimus – feritina, transferina, transferino prisotinimą, tirpius transferino receptorius, tačiau pirminiuose sveikatos priežiūros centruose šiuos tyrimus atlikti sunku dėl techninių sąlygų bei finansinių problemų. Atliekami klinikiniai tyrimai, kurie bando įrodyti, kad hipochromija, mikrocitozė, sumažintas CHr bei padidintas RDW gali patikimai parodyti ne tik geležies stokos mažakraujystę, bet ir geležies stoką. Tai įrodžius, palengvėtų geležies stokos diagnostika ambulatorinėmis sąlygomis bei galimai tai padėtų išvengti tolimųjų žalingų geležies stokos pasekmių vaikams [75].

Savo darbe siekėme įrodyti, kad ne vien hemoglobinas atspindi geležies stoką, todėl vaikus skirstėme į dvi grupes geležies stokos požiūriu (aprašyta metodikoje). Vertinant rodmenų dažnį tarp geležies stokos ir sveikų vaikų grupių, RDW padidėjimas, MCV, MCH, CHr sumažėjimas reikšmingai dažnesni buvo geležies stokos grupėje. Geležies stokos grupėje lyginant su sveikųjų grupe stebėjome reikšmingus MCV, MCH, CHr ir RDW vidurkių pakitimus. Tai patvirtina teiginį,

kad šių rodmenų pokyčiai būdingi geležies stokai, o hemoglobino kiekio retikulocituose tyrimas lygintinas su kitais plačiai priimtais klinikinio tyrimo rodikliais geležies stoka diagnozuoti. Brugnara tyrė 210 vaikų iki 4 metų amžiaus ir taip pat lygino geležies stokos ir sveikų vaikų grupes. MCV vidurkiai tarp šio tyrėjo grupių buvo didesni (74,2 fl geležies stokos grupėje lyginant su 77,7 fl sveikų grupėje), MCH rodmenys panašūs į mūsų tyrimo (23,9 pg lyginant su 25,6 pg), o CHr rodmenys mažesni (24,8 pg lyginant su 27 pg) [40]. Atlikus logistinę regresinę analizę nustatėme, kad CHr sumažėjimas didina tikimybę sirgti geležies stoka 14,35 karto. Ullrich, ištyrusi 202 9–12 mėnesių vaikus įrodė, kad, esant hemoglobino kiekio retikulocituose sumažėjimui, 9,1 karto dažniau vystosi geležies stoka (26).

Hemoglobinas reikšmingai mažesnis buvo geležies stokos grupėje (107,96 g/l lyginant su 117,44 g/l), tačiau sveikų vaikų grupėje stebėjome 10 sumažinto hemoglobino atvejų be geležies stokos. Tai galima paaiškinti tuo, kad iki šiol nėra vieningos nuomonės, kas yra apatinė hemoglobino normos riba šio amžiaus vaikams [7, 29, 61, 69, 111]. Sveikų vaikų grupėje žemiausias hemoglobinas buvo 107 g/l be geležies stokos biocheminių rodmenų pakitimų, todėl manome, kad ribinis hemoglobinas gali būti amžiaus norma šiems vaikams. Brugnara savo studijoje tyrė 210 vaikų iki 4 metų amžiaus. 41 vaikui stebėtas Hb <110 g/l be geležies stokos požymių [40]. Schneider tyrė 445 12–36 mėnesių amžiaus vaikus ir 47 nustatė anemiją, o geležies stokos anemiją – tik 12 vaikų [144]. Tai įrodo, kad hemoglobino sumažėjimas nėra geležies stokos mažakraujystės sinonimas.

Literatūroje aprašoma, kad, esant geležies stokai padidėja trombocitų kiekis [61]. Savo tyrime stebėjome trombocitų kiekio padidėjimą geležies stokos grupėje, bet jis buvo nereikšmingas (geležies stokos grupėje trombocitų vidurkis buvo $409,23 \times 10^9/l$ lyginant su sveikais vaikais – $365,66 \times 10^9/l$).

Geležies stoka diagnozuojama, remiantis šiais biocheminiais rodmenimis: feritinas, transerinas, transferino saturacija, tirpūs transferino receptoriai. Reikšmingai pakitę buvo visi biocheminių rodmenų vidurkių rodikliai tarp grupių. Geležies stokos grupėje feritinas buvo $12,26 \pm 11,86 \mu g/l$ lyginant su $36,28 \pm 19,17 \mu g/l$ sveikųjų grupėje. Brugnaros tyrime, kur buvo lyginamos analogiškos grupės, reikšmingo feritino skirtumo tarp grupių nebuvo (geležies stokos grupėje feritinas buvo $34,7 \mu g/l$ lyginant su $34,5 \mu g/l$ sveikų grupėje) [40]. Atlikus logistinę regresinę analizę nustatėme, kad transferino prisotinimo sumažėjimas didina riziką sirgti geležies stoka 44,52 karto, tirpių transferino receptorių padidėjimas – 42,46 karto. Geležies stokos diagnostikos rekomendacijose dažniausiai siūlomas feritino tyrimas. Mūsų tyrimo duomenimis feritino sumažėjimas didina riziką sirgti geležies stoka 20,7 karto. Taigi transferino prisotinimas ir tirpūs transferino receptoriai dažniau prognozuoja geležies stoką nei feritinas.

Rodmenys, kuriuos nustatome klinikinio tyrimo metu (MCV, MCH ir RDW) – dažnai rodo geležies stoką. Pastaraisiais metais kai kuriuose centruose tiriamas ir CHr, įrodinėjama, kad jis tiksliau rodo geležies stoką, nei anksčiau minėti rodmenys. MCV, MCH, RDW, CHr turi privalumą prieš biocheminius kraujo rodmenis, nes yra nebrangūs, galima atlikti tyrimą, paėmus kraują iš piršto, nėra tokie jautrūs rodmenų dienos svyravimams, organizmo būklės pokyčiams, kaip pvz.: geležis ar feritinas. Visgi literatūra aprašo, kad biocheminiai tyrimai tiksliau atspindi geležies atsargas bei tikrąjį geležies kiekį organizme [36, 65].

Nustačius dažniausius geležies stokos kliniskus ir biocheminius rodmenis, nusprendėme palyginti jų prognostines vertes (jautrumą ir specifiškumą) geležies stokai diagnozuoti. Literatūros duomenimis jautrumas – tai rodiklis, rodantis tikimybę, kad sergančio žmogaus tyrimo duomenys patvirtina ligą, o specifiškumas rodo tikimybę, jog sveiko žmogaus tyrimo duomenys patvirtina, kad jis sveikas [168]. Jautriausi ir specifiškiausi iš mūsų tyrimo klinikiųjų kraujo rodmenų buvo MCV, MCH, CHr. Ribinė MCV vertė 74,25 fl rodo tyrimo jautrumą 79,7 proc., o specifiškumą 72,4 proc. MCH vertė 26,15 pg turi dar didesnius prognostinius rodmenis – jautrumas 79,7 proc., o specifiškumas 77,6 proc. CHr 28,55 pg rodo kiek mažesnę jautrumą (76,6 proc.), bet didesnę specifiškumą (78,4 proc.). Mažėjant MCV, MCH, CHr rodmenims, didėja jautrumas ir tikimybė, kad ligonis serga geležies stoka, bet mažėja specifiškumas ir teisingai neigiamų atvejų dalis. Jei CHr yra 26,05 pg, tai šio rodmens jautrumas yra 93,8 proc., bet specifiškumas tik 45,7 proc. Tai įrodo, kad tikimybė sirgti geležies stoka yra 93,8 proc. ligonių grupėje, bet teisingai neigiamų atvejų dalis sumažėja iki 45,7 proc. Didėjant specifiškumui, mažės klaidingai teigiamų rezultatų dalis, bet mažės ir jautrumas bei teisingai teigiamų atvejų skaičius. Esant CHr 29,55 pg, rodmens specifiškumas padidėja iki 86,2 proc., o jautrumas sumažėja iki 39,1 proc. Didėja tikimybė, kad žmogus yra sveikas iki 86,2 proc, bet mažėja teisingai teigiamų atvejų skaičius iki 39,1 proc. Mateos tyrė 237sveikus vaikus iki 64 mėnesių amžiaus ir nustatė, kad esant CHr ribinei vertei 25 pg, tyrimo jautrumas yra 94 proc., o specifiškumas 80 proc. [168]. Hemoglobinas, esant ribinei vertei 113,5 g/l, turi mažesnę jautrumą (65,6 proc.) ir specifiškumą (67,2 proc.) už anksčiau aprašytus rodmenis.

Diagnostinio tyrimo vertė nustatoma apskaičiuojant plotą po ROC kreive. Vertinant mūsų tyrimo duomenis, MCV, MCH, CHr rodmenų vertė labai gera (plotas po kreive >0,8). Šių rodmenų vertė, diagnozuojant geležies stoką, yra reikšminga. Hemoglobino plotas po kreive yra 0,744, tai mažiau vertingas tyrimas geležies stokai diagnozuoti. RDW rodmens diagnostinė vertė bloga, nes šio rodmens plotas po kreive yra 0,19.

Ullrich ištyrusi 202 9–12 mėn. amžiaus vaikus, nustatė, kad CHr ribinė vertė 27,5 pg rodo 83 proc. jautrumą bei 72 proc. specifiškumą, o 28,3 pg – 87 proc. jautrumą ir 58 proc. specifiškumą

[26]. Palyginus mūsų turimus duomenis, CHr ribinė vertė 27,5 pg rodo 89,1 proc. jautrumą ir 64,7 proc. specifiškumą ir ne daug skiriasi nuo anksčiau minėtos autorės duomenų. Hemoglobino sumažėjimas – vėlyvas geležies stokos požymis. Mūsų studijos duomenimis, CHr plotas po kreive buvo didesnis nei hemoglobino bei hematokrito. Kazal atliktoje studijoje nei hematokritas, nei hemoglobinas nenustatė geležies stokos kūdikiams (geležies stoka buvo diagnozuota, kai feritinas <10 µg/l) [169]. Ullrich savo studijoje įrodė, kad hemoglobinas blogiau prognozuoja geležies stoką nei CHr rodmuo, kas neprieštaruoja mūsų darbe gautiems duomenims. MCH plotas po kreive mūsų darbe buvo didesnis už CHr (0,861 lyginant su 0,819), kas prieštaruoja Ullrich studijai. Brugnara savo tyrime nustatė, kad CHr geriau prognozavo geležies stoką nei feritinas, tTfr, MCV, MCH bei RDW. Šioje studijoje CHr ribinė vertė 27,5 pg rodė 86 proc. jautrumą bei 38 proc. specifiškumą [40]. Mūsų studijoje CHr jautrumas beveik nesiskiria, tačiau specifiškumas ženkliai didesnis. Šie skirtumai galimi dėl tirtų vaikų amžiaus skirtumo – mūsų studijoje tirti vaikai iki 2 metų, anglų studijoje – iki 4 metų. Bakr ištyrė 305 vaikus ir nustatė, kad CHr <26 pg reikšmingai prognozavo geležies stokos anemiją [41].

Mūsų studijoje CHr ribinė vertė nesiskyrė nuo tyrimų atliktų suaugusiems [119, 171]. CHr normos vaikams dar nėra tiksliai nustatytos dėl mažo tyrimų kiekio.

Įvertinus biocheminius kraujo rodmenis, jautriausi ir specifiškiausi buvo transferino prisotinimas ir feritinas – jų jautrumas ir specifiškumas >80 proc. Ribinė transferino prisotrinimo rodmenis vertė buvo 10,5 proc., o feritino 20,45 proc. Mažėjant šiems rodmenims, didėjo tikimybė sirgti geležies stoka, didėjant – tikimybė, kad vaikai yra sveiki. Nubrėžus ROC kreives, nustatėme, kad MCV, MCH, CHr savo plotais po kreive (atitinkamai 0,827, 0,861, 0,819) artimi feritinui bei transferino prisotinimui (0,896 ir 0,878), todėl galima juos rekomenduoti geležies stokai nustatyti. 2002 metais atliktas tyrimas suaugusiems palygino CHr, feritiną, MCV bei TP su geležies atsargomis kaulų čiulpuose ir nustatė, kad CHr tiksliausiai prognozavo geležies stoką [171]. Brugnaros tyrime CHr plotas po kreive buvo didesnis nei feritino (0,78 lyginant su 0,57). Mūsų duomenimis hemoglobino kiekio retikulocite tyrimas jautrumu ir specifiškumu artimas vidutinio eritrocitų tūrio, vidutinio eritrocitų hemoglobino kiekio, feritino bei transferino prisotrinimo tyrimams ir diagnostiniu bei prognostiniu požiūriu gali būti naudojamas geležies stokai 6–24 mėnesių amžiaus vaikams diagnozuoti.

8. IŠVADOS

1. Geležies stokos riziką 1,85 karto didino maitinimas karvės pienu (geležies stoką turintys vaikai pieno vartojo vidutiniškai $375 \pm 534,32$ ml/d, sveiki vaikai – $182 \pm 347,12$ ml/d, $p < 0,05$). Diagnozuota anemija motinai nėštumo metu, geležies stokos riziką vaikui didino 1,45 karto.
2. Geležies stokos grupėje reikšmingai dažniau nustatėme sumažintą hemoglobino kiekį, hematokritą, vidutinį eritrocitų tūrį, vidutinį hemoglobino eritrocituose kiekį ir padidintą eritrocitų apimties variaciją.
3. Geležies stokos grupėje reikšmingai dažniau nustatėme sumažintą transferino prisotinimą, geležies, feritino koncentraciją, padidintą tirpių transferino receptorių kiekį bei transferino koncentraciją.
4. Nustatėme, kad didžiausią jautrumą ir specifiškumą prognozuojant geležies stoką turi vidutinis eritrocitų tūris (79,7 proc.; 72,4 proc.), vidutinis hemoglobino kiekis eritrocite (79,7 proc.; 77,6 proc.), transferino prisotinimas (85,9 proc.; 87,9 proc.), tirpūs transferino receptoriai (82,8 proc.; 82,8 proc) ir feritinas (81,3 proc.; 81,9 proc.).
5. Hemoglobino kiekio retikuliocituose vidutinė ribinė vertė yra 28,5 pg/l ir jo jautrumas 76,6 proc. bei specifiškumas 78,4 proc. Šio rodmens sumažėjimas 14,37 karto didino geležies stokos tikimybę ($p < 0,05$).

9. REKOMENDACIJOS

1. Esant rizikos veiksniams geležies stokai vystytis (nuo 6 mėnesių nevalgo papildomo maisto, geria karvės pieno >400 ml/d., mama sirgo mažakraujyste nėštumo metu), rekomenduojame atlikti hematologinį kraujo tyrimą iki 12 mėnesių amžiaus.
2. Jei MCV < 74,25 fl, MCH < 26,15 pg, CHr < 28,55 pg, vaikui galima įtarti geležies stoką bei skirti geležies preparatus profilaktiškai ar atlikti geležies kiekio organizme tyrimus.
3. Skatinti mamas kuo ilgiau vaikus maitinti motinos pienu, nuo 6 mėnesio įvedant papildomą maistą.
4. Aiškinti tėvams apie geležies svarbą vaiko organizme, geležies stokos žalą, mitybos ypatumus 6–24 mėnesių vaikams.

10. LITERATŪRA

1. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Iron deficiency: the global perspective. *Adv Exp Med Biol* 1994;356:219–228.
2. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997;277:973–976.
3. Fairweather–Tait SJ. Iron deficiency anaemia: Epidemiology, complications, diagnosis and management. *Int Sem Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 5:3–7.
4. Thorsdottir I, Gunnarsson BS, Atladottir H, Michaelsen KF, Palsson G. Iron status at 12 months of age—effects of body size, growth and diet in population with high birth weight. *EJCN* 2003;57:505–13.
5. Male C, Persson LA, Freeman V, Guerra A, Hof MA, Haschke F. Prevalence of iron deficiency in 12 month old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (Euro–Growth Study). *Acta Paediatr* 2001;90:492–8.
6. Zhu YP, Liao QK. Collaborative Study Group for the Epidemiological Survey of Iron Deficiency in Children in China. Prevalence of iron deficiency in children aged 7 months to 7 years in China. *Hematol J* 2005;5:579–83.
7. Vendt N, Grunberg H, Leedo S, Tillmann V, Talvik T. Prevalence and causes of iron deficiency anemias in infants aged 9 to 12 months in Estonia. *Medicina (Kaunas)* 2007;43(12):947–52.
8. Lietuvos sveikatos informacijos centras. Prieiga per internetą: [http:// www.Isic.lt/](http://www.Isic.lt/)
9. Krivienė I, Ragelienė L. The prevalence of anemia among schoolchildren in Šiauliai region of Lithuania. *Acta Medica Lituanica* 2006; 13 (1): 56–59.
10. Lozoff B, Kaciroti N, Walter T. Iron deficiency in infancy: applying a physiologic framework for prediction. *Am J Clin Nutr* 2006;84(6):1412–1421.
11. Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr* 2001;4 (2B):537–45.
12. Ferrara M, Coppola L, Coppola A, Capozzi L. Iron deficiency in childhood and adolescence: retrospective review. *Hematology* 2006; 11(3): 183–6.
13. Fitch CW, Cannon MS, Seidel GE, Krummel DA. Dietary factors affecting iron status of children residing in rural West Virginia. *W V Med J* 2008 May–Jun;104(3):19–22.
14. Faber M. Dietary intake and anthropometric status differ for anaemic and non–anaemic rural South African infants aged 6–12 months. *J Health Popul Nutr* 2007 Sep;25(3):285–93.

15. Duque X, Hernandez SF, Huerta SF, Ramirez IM, Munoz S et al. Prevalence of anemia and deficiency of iron, folic acid and zinc in children younger than 2 years of age who use the health services provided by the Mexican Social Security Institute. *BMC Public Health* 2007;7:345.
16. CDC. Iron deficiency—United States, 1999–2000. *MMWR* 2002;51 (40): 897–899.
17. Ben-Shachar D, Ashkenazi R et al. Long term consequences of early iron deficiency on dopaminergic neurotransmission. *Int J Dev Neurosci* 1986;4(1):81–8.
18. Pollitt E. The developmental and probabilistic nature of the functional consequences of iron deficiency anemia in children. *J Nutr* 2001;131: 669S–675S.
19. Idjradinata P, Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron deficient anaemic infants treated with iron. *Lancet* 1993; 341 (8836):1–4.
20. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001; 131:649S–668S.
21. Lozoff B. Iron deficiency and child development. *Food Nutr Bull* 2007 Dec; 28 (4 suppl):S 560–71. Review
22. Yehuda S, Yehuda M. Long lasting effects of infancy iron deficiency—preliminary results. *J Neural Transm Suppl* 2006; (71): 197–200.
23. Oski F, Honig A, Helu B et al. Effect of iron therapy on behaviour performance in non anemic, non deficient infants. *Pediatrics* 1983;71: 877–880.
24. CDC. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMWR* 1998;47(No.RR–3).
25. Hallberg L, Bengtsson C, Lapidus L, Lindstedt G, Lundberg PA, Hulten L. Screening for iron deficiency: an analysis based on bone–marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. *Br J Haematol* 1993 Dec;85(4):787–98.
26. Ullrich C, Wu A, Armsby C, Rieber S, Wingerter S, Brugnara C et al. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. *JAMA* 2005; 294: 924–30.
27. Olivares M, Walter T, Cook JD, Hertrampf E, Pizarro F. Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(5): 1191–5.
28. Simkin PS, Hinchliffe FR. Reference values. 37: 792–793. Arceei RJ, Hann JM, Smith PO *Pediatric hematology*. Third edition, 2006. Ed: Blackwell publishing, USA.
29. Domellof M, Lonnerdal B, Dewey KG, Cohen JR, Hernell O. The diagnostic criteria for iron deficiency in infancy should be reevaluated. *J Nutr* 2002;132(12): 3680–6.

30. Emond AM, Hawkins N, Pennock C et al. Haemoglobin and ferritin concentration in infants and 8 months of age. *Arch Dis Child* 1996; 74: 36–9.
31. Wright CM, Kelly J, Trail A, Parkinson KN, Summerfield G. The diagnosis of borderline iron deficiency: results of a therapeutic trial. *Arch Dis Child* 2004 Nov; 89 (11): 1028–31.
32. Hay G, Refsum H, Whitelaw A, Melbye EL, Haug E, Borch-Johnsen B. Predictors of serum ferritin and serum soluble transferrin receptor in newborns and their associations with iron status during the first 2 y of life. *Am J Clin Nutr* 2007 Jul; 86(1): 64–73.
33. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003 Oct;49(10):1573–8. Review.
34. Brugnara C. Use of of reticulocyte cellular indices in the diagnosis and treatment of hematological disorders. *Int J Clin Lab Res* 1998; 28:1–11
35. Brugnara C, Laufer MR, Friedmen AJ, Bridges K, Platt O. Reticulocyte hemoglobine content (CHr): early indicator of iron deficiency and response to therapy. *Blood* 1994;83: 3100–3101.
36. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:S4–8. Review.
37. Mast AE, Blinder MA, Lu Q, Flax S, Dietzen DJ. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 2002; 99(4):1489–1491.
38. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48: 1066–76.
39. Stoffman N, Brugnara C, Woods ER. An algorithm using reticulocyte hemoglobin content (CHr) measurement in screening adolescents for iron deficiency. *J Adolesc Health* 2005; 36(6): 529.
40. Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, Boyd T, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA* 1999; 281: 2225–2247.
41. Bakr AF, Sarette G. Measurement of reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in Saudi children. *Eur J Pediatr* 2006;165(7): 442–5.
42. Guggenheim KY. Chlorosis: the rise and disappearance of a nutritional disease. *J Nutr* 1995; 125: 1822–5
43. Zuelzer WW. Pediatric hematology in historical perspective. P 3–16; Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*. 5, 1998. Ed: Nathan DG and Orkin SH, WB Saunders, Philadelphia.
44. Yip R, Walsh KM, Goldfarb MG et al. Declining prevalence of anemia in childhood in a middle-class setting: a pediatric success story? *Pediatrics* 1987; 80(3): 330–4.

45. Worwood M. The laboratory assessment of iron status – an update. *Clin Chim Acta* 1997; 259(1–2): 3–23.
46. Bothwell TH. Overview and mechanisms of iron regulation. *Nutr Rev* 1995; 53(9):237–45.
47. Deicher R, Horl WH. New insights into the regulation of iron homeostasis. *Eur J Clin Invest* 2006;36:301–309.
48. Hallberg L, Hulthen L. Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(5): 1147–60.
49. Saarinen UM, Siimes MA, Dallman PR. Iron absorption in infants: high bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. *J Pediatr* 1977; 91; 36–9.
50. Miret S, Simpson RJ, McKie AT. Physiology and molecular biology of dietary iron absorption. *Annu Rev Nutr* 2003;23:283–301.
51. Suzuki YA, Shin K, Lonnerdal B. Molecular cloning and functional expression of a human intestinal lactoferrin receptor. *Biochemistry* 2001;40(51):15771–9.
52. Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt SJ, Moynihan J, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin I identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature* 2000; 403: 776–81.
53. Nairz M, Weiss G. Molecular and clinical aspects of iron homeostasis: From anemia to hemochromatosis. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118(15–16): 442–462.
54. Mackenzie B, Garrick MD. Iron imports.II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289(6): G981–G986.
55. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta* 2003;329:9–22.
56. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090–93.
57. Delaby C, Pilard N, Goncalves AS et al. Presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and down-regulated by hepcidin. *Blood* 2005; 106: 3979–84.
58. Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Heparin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G199–G203.
59. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002; 110: 1037–44.

60. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr* 2006; 26:323–342.
61. Will AM. Disorders of iron metabolism: iron deficiency, iron overload and the sideroblastic anemia. (5)P 79–94. Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. *Pediatric hematology*. Third edition. 2006; Blackwell publishing, USA.
62. Sieff CA, Nathan DG and Clarc SC. The anatomy and physiology of hematopoiesis. p 161–236; Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*. 5, 1998. Ed: Nathan DG and Orkin SH, WB Saunders, Philadelphia.
63. Gashe C. Erythropoiesis. P 38–42. *Anemia in inflammatory bowel diseases*. 2008. Ed: Uni-Medverlag AG.
64. Ebert BL, Bunn HF. Regulation of the erythropoietin production. *Blood* 1999; 94: 1864–1877.
65. Brugnara C, Platt OP. The Neonatal Erythrocyte and its Disorders. P 19–52; Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*. 5, 1998. Ed: Nathan DG and Orkin SH, WB Saunders, Philadelphia.
66. Allen LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1280S–4S.
67. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763: 690–699.
68. Domellof M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Cur Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10(3):329–35.
69. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, Bresson J–L, Goulet O, Hernell O, et al. Iron metabolism an requirements in early childhood: do we know enough? A commentary by the ESPGHAN Committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 337–45.
70. Andrews NC and Bridges KR. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. p 423–461; Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*. 5, 1998. Ed: Nathan DG and Orkin SH, WB Saunders, Philadelphia.
71. Ponka P, Beaumont C and Richardson DR. Function and regulation of transferrin and ferritin. *Semin Hematol* 1998; 35: 35–54.
72. Tympa–Psirropoulou E, Vagenas C, Psirropoulos D, Dafni O, Matala A, Skopouli F. Nutritional risk factors for iron deficiency anaemia in children 12–24 months old in the area of Thessalia in Greece. *Int J Food Sci Nutr* 2005;56(1):1–12.
73. Grant CC, Wall CR, Brunt D, Crengle S, Scragg R. Population prevalence and risk factors for iron deficiency in Auckland, New Zealand. *J Paediatr Child Health*. 2007;43(7–8): 532–8.

74. Lozoff B, Kaciroti N, Walter T. Iron deficiency in infancy: applying a physiologic framework for prediction. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(6): 1412–21.
75. Fernandes SM, de Moraes MB, Amancio OM. Intestinal blood loss as an aggravating factor of iron deficiency in infants aged 9 to 12 months fed whole cow's milk. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(2):152–6.
76. Coqswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003;78(4):773–81.
77. Murray–Kolb LE, Beard JL. Iron deficiency and child and maternal health. *Am J Clin Nutr* 2009 Mar;89(3):946S–950S.
78. Meinzen–Derr JK, Guerrero ML, Altaye M, Ortega–Gallegos H, Ruiz–Palacios GM, Morrow AL. Risk of Infant Anemia Is Associated with Exclusive Breast–Feeding and Maternal Anemia in a Mexican Cohort. *J Nutr* 2006 Feb;136(2):452–8.
79. Agho KE, Dibley MJ, D'Este S, Gibberd R. Factors associated with hemoglobin concentration among Timor – Leste children aged 6–59 month. *J Health Popul Nutr* 2008;26(2):200–9.
80. Mullick S, Rusia U, Sikka M, Faridi MA. Impact of iron deficiency anaemia on T lymphocytes and their subsets in children. *Indian J Med Res* 2006;124(6): 647–54.
81. Ragelienė L. Vaikų hematologija. Vaistų žinios, Vilnius, 2002, p. 70–71.
82. Yip R. The changing characteristics of childhood iron nutritional status in the United States. In: Filer LJ Jr, ed. *Dietary iron: birth to two years*. New York, NY: Raven Press, 1989: 37–61.
83. Matuzevičienė R. Šiuolaikinė laboratorinė anemijos sindromo diagnostika. *Laboratorinė medicina.* 2007;9, Nr 4(36), p. 200–210.
84. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr* 2003; 133:1468S–72S.
85. Beard J, Erikson KM, Jones BC. Neonatal iron deficiency results in irreversible changes in dopamine function in rats. *J Nutr* 2003 Apr;133(4):1174–9.
86. Roncagliolo M, Garrido M, Walter T et al. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 683–90.
87. Lozoff B, Klein NK, Nelson EC et al. Behavior of infants with iron deficiency anemia. *Child Dev* 1998; 69: 24–36.
88. Bruner AB, Joffe A, Duggan AK et al. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non anaemic iron deficient adolescent girls. *Lancet* 1996; 348: 992–6.

89. Olney DK, Pollitt E, Kariger PK, Khalfan SS, AliNS, Tielsch JM et al. Combined iron and folic acid supplementation with or without zinc reduces time to walking unassisted among Zanzibari infants 5 to 11 mo old. *J Nutr* 2006; 136(9): 2427–2434.
90. Aukett MA, Parks YA, Scott PH et al. Treatment with iron increases weight gain and psychomotor development. *Arch Dis Child* 1986; 61:849–57.
91. Rico JA, Kordas K, Lopez P, Rosado JL, Vargas GG, Ronquillo D, et al. Efficacy of iron and/or zinc supplementation on cognitive performance of lead exposed Mexican schoolchildren: A randomized, placebo – controlled trial. *Pediatrics* 2006;117(3):518–527.
92. Walker SP, Chang S. Nutritional deficiencies and later behavioural development. *Proc Nutr Soc.* 2000;59(1): 47–54.
93. Ayala R, Otero GA, Porcayo MR, Pliego–Rivero FB. Delayed CNS maturation in iron deficient anaemic infants. *Nutr Neurosc* 2008;11(2);61–8.
94. Algarin C, Peirano P, Garsido M, Pizarro E, Lozoff B. Iron deficiency anemia in infancy: long–lasting effects on auditory and visual system functioning. *Pediatr Res.* 2003;53(52): 217–23.
95. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, et al. Poorer behavioural and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105(4):E51.
96. Hurtado EK, Claussen AH, Scott KG. Early childhood anaemia and mild or moderate mental retardation. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 115–9.
97. White KC. Anemia is an important finding and is likely to respond to iron therapy; in reply. *Pediatrics* 2005;116(5): 1259–125.
98. Georgieff MK, Innis SM. Controversial nutrients that potentially affect preterm neurodevelopment: essential fatty acids and iron. *Ped Res* 2005; 57:99R–103R.
99. Dallman PR. Iron deficiency and the immune response. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 329–34.
100. Brigham D, Beard J. Iron and thermoregulation: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1996; 36: 747–63.
101. Sheriff A, Emond A, Hawkins N, et al. Haemoglobin and ferritin concentrations in children aged 12 and 18 months. *Arch Dis Child* 1999; 80: 153–7.
102. Sullivan KM, Mei Z, Grummer–Strawn L, Parvanta I. Haemoglobin adjustments to define anaemia. *Trop Med Int Health* 2008;13(10PP):1267–1271.
103. Beaton GH, Corey PN, Steele C. Conceptual and methodological issues regarding the epidemiology of iron deficiency and their implications for studies of the functional consequences of iron deficiency. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 575–88.

104. Borel MJ, Smith SM, Derr J, Beard JL. Day-to-day variations in iron-status indices in healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 729–35.
105. Thomas WJ, Collins TM. Comparison of venipuncture blood counts with microcapillary measurements in screening for anemia in one year old infants. *J Pediatr* 1982; 101(1): 32–5.
106. Johnson–Spear MA, Yip R. Hemoglobin difference between black and white women with comparable iron status: justification for race specific anemia criteria. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 117–21.
107. Zaleskis G. Pagrindinių laboratorinių tyrimų žinynas. Vilnius: Vaistų žinios;2002:207–267.
108. Dallman PR, Siimes MA, Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 86–118.
109. CDC. CDC criteria for anemia in children and childbearing aged women. *MMWR* 1989; 38(22): 400–4.
110. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. A diagnostic approach to the anemic patient. p 375–84; Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*. 5, 1998. Ed: Nathan DG and Orkin SH, WB Saunders, Philadelphia.
111. Emond AM, Hawkins N, Pennock C et al. Haemoglobin and ferritin concentrations in infants at 8 months of age. *Arch Dis Child* 1996; 74: 36–9.
112. Major A, Bauer C, Breymann C, Huch A, Huch R. Rh-erythropoietin stimulates immature reticulocyte release in man. *Br J Haematol*. 1994;87: 605–608
113. Clarkson DR, Moore EM. Reticulocyte size in nutritional anemias. *Blood* 1976; 48: 669
114. Hillman RS, Ault KA, Rinder HM et al. *Hematology in clinical practice*. 4th ed. McGraw–hill, 2005;14–6.
115. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol* 2008;83(4):307–10.
116. Lee JC, Gimm JA, Lo AJ, Koury MJ, Krauss SW, Mohandas N, et al. Mechanism of protein sorting during erythroblast enucleation: role of cytoskeletal connectivity. *Blood* 2004;103(5):1912–9.
117. Crouch JY, Kaplow LS. Relationship of reticulocyte age to polychromasia, shift cells, and shift reticulocytes. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109:325.
118. Hebiguchi M, Hirokawa M, Guo YM, Saito K, Wakui et al. Dynamics of human erythroblast enucleation. *Int J Hematol* 2008;88(5):498–507.
119. d'Onofrio G, Chirillo R, Zini G, Caenaro G, Tommasi M, Micciulli G. Simultaneous measurement of reticulocyte and red bloodcell indices in healthy subjects and patients with microcytic and macrocytic anemia. *Blood* 1995;85:818–823

120. Kim JM, Ihm CH, Kim HJ. Evaluation of reticulocyte hemoglobin content as marker of iron deficiency and predictor of response to intravenous iron in haemodialysis patients. *Int J Lab hematomol* 2008;30(1):46–52.
121. Boyd T, Brugnara C. Reticulocyte and red cell indices with the Bayer Technicon H 3 analyzer: identification of iron deficiency in pediatric samples during routine screening. *Clin Chem* 1996; 42: S 248.
122. Skikne BS. Serum transferrin receptor. *Am J Hematol.* 2008; 83(11): 872–5.
123. Stacy DL, Han P. Serum ferritin measurement and the degree of agreement using four techniques. *Am J Clin Pathol.* 1992; 98:511–515.
124. Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood* 1994; 84:1697–702.
125. Walter T, Pino P, Pizzaro F et al. Prevention of iron deficiency anemia: comparison of high and low iron formulas in term healthy infants after six month life. *J Pediatr* 1998; 132: 635–40.
126. Zimmerman MB. Methods to assess iron and iodine status. *Br J Nutr* 2008;99(3):S2–9.
127. Ohlund I, Lind T, Hornell A, Hernell O. Predictors of iron status in well nourished 4–y–old children. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(4): 839–845.
128. Persson LA, Lundstrom M, Lonnerdal B et al. Are weaning foods causing impaired iron and zinc status in 1–year–old Swedish infants? A cohort study. *Acta Paediatr* 1998;87:618–22
129. Yip R, Dallman PR. The roles of inflammation and iron deficiency as causes of anemia. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1295–300.
130. Soldin SJ, Murthy JN, Agarwalla PK, Ojeifo O, Chea J. Pediatric reference ranges for creatine kinase, CKMB, troponin I, iron and cortisol. *Clin Biochem* 1999; 32:77–80.
131. Cazzola M, Pootrkul P, Bergamaschi G, Huebers HA, Eng M, Finch CA. Adequacy of supply for erythropoiesis: in vivo observations in humans. *J Lab Clin Med* 1987; 110:734–739.
132. Flowers CH, Skikne BS, Covell AM, Cook JD. The clinical measurement of serum transferrin receptor. *J Lab Clin Med.* 1989; 114: 368–377.
133. Cook JD, Skikne B, Baynes R. The use of serum transferrin receptor for the assessment of iron status. In: Hallberg L, Asp N–G, eds. *Iron Nutrition in Health and Disease*. London: John Libbey; 1996: 49–58.
134. Ahluwalia N. Diagnostic utility of serum transferrin receptors measurements in assessing iron status. *Nutr Rev* 1998; 56: 133–41.
135. Ragab L, Ibrahim HA, Eid AS, Kotb T, Konsowa MF. Suitability of soluble transferrin receptor for the clinical diagnosis of different types of anaemia in children. *East Mediterr Health J* 2002;8(2–3):298–307.

136. Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K. Evaluation of new immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients. *Clin Chem*. 1997; 43; 1641–1646.
137. Vendt N, Talvik T, Kool P, Leedo S, Tomberg K, Tillmann V, et al. Reference and cut-off values for serum ferritin, mean cell volume, and hemoglobin to diagnose iron deficiency in infants aged 9 to 12 months. *Medicina (Kaunas)* 2007; 43(9); 698–702.
138. Vendt N, Talvik T, Leedo S, Tomberg K, Kool P, Tillman et al. The reference limits and out-off value for serum soluble transferrin receptors for diagnosing iron deficiency in infants. *Int J Lab Hematol* 2008 March 25 [Epub ahead of print].
139. Choi JW, Pai SH, Im MW et al. Change in transferrin receptor concentrations with age. *Clin Chem* 1999; 45:1562–3.
140. Siegel RM, LaGrone DH. The use of zinc protoporphyrin in screening young children for iron deficiency. *Clin Pediatr*. 1994; 33: 473–479.
141. Rondo PH, Carvalho Mde F, Souza MC, Moraes F. Lead, hemoglobin, zinc protoporphyrin and ferritin concentrations in children. *Rev Saude Publica* 2006;40(1):71–6.
142. Fajolu IB, Grange OA, Renner JK et al. Prevalence of iron deficiency in children 6–24 months in Lagos. *Nig Q J Hosp Med* 2007; 17(3):97–100.
143. Vieira AC, Diniz AS, Cabrae PC et al. Nutritional assessment of iron status and anemia in children under 5 years old at public daycare centre. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(4):370–6.
144. Schneider JM, Fuji ML, Lamp CL et al. Anemia, iron deficiency, and iron deficiency anemia in 12–36 mo–old children from low income families. *Am J Clin Nutr* 2005;82(6): 1269–75.
145. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and Overload. *Hematology* 2003; 1: 40–61.
146. Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, Reiter A, Hehlmann R. Laboratory tests of iron status: correlation or common sense? *Clin Chem* 1996; 42: 718–24.
147. Beard JL, Murray–Kolb LE, Rosales FJ, Solomons NW, Angelilli ML. Interpretation of serum ferritin concentrations as indicators of total–body iron stores in survey populations: the role of biomarkers for the acute phase response. *Am J Clin Nutr* 2006;84(6):1498–505.
148. White KC. Anemia is a poor predictor of iron deficiency among toddlers in the United States: for heme the bell tolls. *Pediatr* 2005; 115:315–20.
149. Chaparro CM. Setting the stage for child health and development: prevention of iron deficiency in early infancy. *J Nutr* 2008;138(12):2529–33.Review.
150. Stoltzfus RJ. Research needed to strengthen science and programs for the control of iron deficiency and its consequences in young children. *J Nutr* 2008;138(12):2542–6.

151. Ghorashi Z, Nerami N, Ghalehgholab Behbahan A, Ghorashi S. Supplemental food may not prevent iron-deficiency anemia in infants. *Indian J Pediatr* 2008;75(11):1121–4.
152. Lutter CK. Iron deficiency in young children in low-income countries and new approaches for its prevention. *J Nutr* 2008;138(12):2523–8.
153. Oppenheimer SJ. Iron and infection: the clinical evidence. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989; 361: 53–62.
154. Hurrell RF. Iron fortification: its efficacy and safety in relation to infections. *Food Nutr Bull* 2007;28(4 Suppl):S585–94.
155. Angeles IT, Schultink WJ, Matulesi P et al. Decreased rate of stunting among anemic Indonesian preschool children through iron supplementation. *Am J Clin Nutr* 1993;58: 339–42.
156. Abdelrazik N, Al-Haggag M, Al-Marsafawy H, Abdul-hadi H, Al-Baz R, Mostafa AH. Impact of long-term oral iron supplementation in breast-fed infants. *Indian J Pediatr* 2007;74(8):739–45.
157. Deneo-Pellegrini H, De Stefani E, Boffetta P et al. Dietary iron and cancer of the rectum: a case control study in Uruguay. *Eur J Cancer Prev* 1999;8: 501–8.
158. Chan AT, Ma J, Tranah GJ, Giovannucci EL, Rifai N, Hunter DJ. Hemochromatosis gene mutation, body iron stores, dietary iron, and risk of colorectal adenoma in women. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(12):917–26.
159. You SA, Wang Q. Ferritin in atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2005;357(1):1–16.
160. Farouhi NG, Harding AH, Allison M, Sandhu MS, Welch A, Luben R. Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study. *Diabetologia* 2007;50(5):949–56.
161. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Shearman JD et al. Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J Med Genet* 1997; 34: 275–80.
162. Harris N, Jou JM, Devoto Gm et al. Performance evaluation of the ADVIA 2120 hematology analyzer: an international multicenter clinical trial. *Lab Hem* 11:62–70.
163. Thane CW, Walmsley CM, Bates CJ, Prentice A, Cole TJ. Risk factors for poor iron status in British toddlers: further analysis of data from the National Diet and Nutrition Survey of children aged 1,5–4,5 years. *Public Health Nutr* 2000;3(4):433–40.
164. Zlotkin SH, Christofides AL, Hyder SM, Schauer CS, Tondeur MC, Sharieff W. Controlling iron deficiency anemia through the use of home fortified complementary foods. *Indian J Pediatr* 2004; 71(11): 1015–9.

165. Mamiro PS, Kolsteren P, Roberfroid D, Tatala S, Opsomer AS, Van Camp JH. Feeding practices and factors contributing to wasting, stunting, and iron deficiency anaemia among 3–23 month old children in Kilosa district, rural Tanzania. *J Health Popul Nutr* 2005; 23(3):222–30.
166. Buonomo E, Cenko F, Altan AM, Godo A, Marazzi MC, palombi L. Iron deficiency anemia and feeding practices in Albanian children. *Ann Ig* 2005;17(1):27–33.
167. Willows ND, Dewailly E, Gray–donald K. Anemia and iron status in Inuit infants from northern Quebec. *Can J Public Health*. 2000;91(6):407–10.
168. Kurtinaitis J, Gulbinas A. *Klinikinių tyrimų metodologija*. 2008. Vilniaus universiteto leidykla.
169. Mateos ME, De–la–Cruz J, Lopez–Laso E, Valdes MD, Nogales A. Reticulocyte hemoglobin content for the diagnosis of iron deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30(7):539–42.
170. Kazal LA. Failure of hematocrit to detect iron deficiency in infants. *J Fam Pract* 1996; 42: 237–240.
171. Mast AE, Blinder MA, Qing L, Flax S, Dietzen D. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 2002; 99:1489–1491.

11. PUBLIKACIJŲ DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS

1. Kiudeliėnė, Rosita; Griniūtė, Rasa; Labanauskas, Liutauras. Relation between neonatal glycemia and iron deficiency in 6–24 month children // *Baltic endocrinology: journal of the Baltic federation of Endocrine societies*. ISSN 1822–2293. 2007, vol. 3, no. 1. p. 21–25. Prieiga per internetą: <http://www.kmu.lt/endokrinologija/>
2. Kiudeliėnė, Rosita; Griniūtė, Rasa; Labanauskas, Liutauras. Prognostic value of reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in 6–24 month-old-children // *Medicina*. ISSN 1010–660X. 2008, t. 44, Nr. 9. P. 673–677. Prieiga per internetą: <http://medicina.kmu.lt>

KITOS PUBLIKACIJOS

1. Griniūtė, Rasa; Valikonytė, Ermina; Kiudeliėnė, Rosita; Labanauskas, Liutauras. Treatment outcomes of HL at Kaunas Medical University Clinic // 6th Baltic Conference of Hematology: final program and abstract book: Vilnius, Lithuania, 8–10 May, 2008 / [Lithuanian Society of Hematology]. Vilnius: Baltic Conference of Hematology, 2008. p. 27. Prieiga per internetą: <http://www.bch2008.com/> (Lymphoproliferative disorders).
2. Labanauskas, Liutauras, Rokaitė, Rūta, Bagdzevičius, Robertas, Bakšienė, Nijolė Dalia, Barauskas, Vidmantas, Burba, Benjaminas, Endzinienė, Milda, Jašinskienė, Edita, Kilda, Artūras, Kiudeliėnė, Rosita, Kėvalas, Rimantas, Kėvelaitis, Egidijus, Kučinskienė, Rūta, Kudzytė, Jolanta, Kupčinskas, Limas, Levinienė, Giedra, Masalskienė, Jūratė, Milius, Jonas. *Vaikų dietologija*. Vilnius: UAB „Virginijos dizaino studija“ 2009. 654 p. ISBN: 9789955997856.
3. Kiudeliėnė, Rosita; Rutkauskienė, Giedrė; Labanauskas, Liutauras. A case of CNS germinoma in an 11 years old girl // *Neurologijos seminarai: 9th international conference of Baltic Child Neurology Association (BCNA): June 20–23, 2007, Vilnius, Lithuania: final program and abstract book=9-oji tarptautinė Baltijos šalių vaikų neurologų asociacijos konferencija: 2007 m. birželio 20–23 d., Vilnius, Lietuva: programa ir tezės*. ISSN 1392–3064. 2007, t. 11, priedas Nr. 1. p. S38. Prieiga per internetą: <http://www.neuro.lt/>.
4. Kiudeliėnė, Rosita; Rutkauskienė, Giedrė; Matukevičius, Algimantas; Jurgaitytė, Donata; Gumbelevičienė, Lingvita; Vaičienė, Nerija. Pediatric brain tumors in Lithuania: Epidemiological overview // *Neurologijos seminarai: 9th international conference of Baltic Child Neurology Association (BCNA) June 20–23, 2007, Vilnius, Lithuania: final program and abstract book=9-oji tarptautinė Baltijos šalių vaikų neurologų asociacijos konferencija: 2007 m. birželio 20–23 d., Vilnius, Lietuva: programa ir tezės*. ISSN 1392–3064. 2007, t. 11, priedas Nr. 1. p. S20. Prieiga per internetą: <http://www.neuro.lt/>.

5. Kiudeliënė, Rosita; Rutkauskienė, Giedrė; Labanauskas, Liutauras. Rosay–dorfman disease presenting as a tumour of hypothalamus region // Neurologijos seminarai: 9th international conference of Baltic Child Neurology Association (BCNA): June 20–23, 2007, Vilnius, Lithuania: final program and abstract book=9–oji tarptautinė Baltijos šalių vaikų neurologų asociacijos konferencija: 2007 m. birželio 20–23 d., Vilnius, Lietuva: programa ir tezės. ISSN 1392–3064. 2007, t. 11, priedas Nr. 1. p. S38. Prieiga per internetą: <http://www.neuro.lt/>.
6. Kiudeliënė, Rosita; Rutkauskienė, Giedrė; Labanauskas, Liutauras; Ramanauskienė, Eglė. A case of CNS germinoma in 11–year–old girl // 1st Scientific Conference of the Baltic Society for Pediatric Oncology and Hematology: final program and abstract book: April 28–30, 2006, Vilnius, Lithuania / Baltic Society for Pediatric Oncology and Hematology. Vilnius: Multiidėja, 2006. ISBN 9955–9780–2–3. p. 19, abstract: A01. Prieiga per internetą: <http://www.balticconference.com/bspoh2006/>.
7. Kiudeliënė, Rosita; Ramanauskienė, Eglė; Labanauskas, Liutauras; Rutkauskienė, Giedrė. Rosai–Dorfman disease presenting as a tumor of hypothalamus region // 1st Scientific Conference of the Baltic Society for Pediatric Oncology and Hematology: final program and abstract book: April 28–30, 2006, Vilnius, Lithuania / Baltic Society for Pediatric Oncology and Hematology. Vilnius: Multiidėja, 2006. ISBN 9955–9780–2–3. p. 35, poster: P07. Prieiga per internetą: <http://www.balticconference.com/bspoh2006/>.
8. Rutkauskienė, Giedrė; Labanauskas, Liutauras; Kiudeliënė, Rosita; Ramanauskienė, Eglė; Makari, Joana. The treatment of childhood medulloblastoma with radiotherapy at the Kaunas University of medicine hospital // 1st Scientific Conference of the Baltic Society for Pediatric Oncology and Hematology: final program and abstract book: April 28–30, 2006, Vilnius, Lithuania / Baltic Society for Pediatric Oncology and Hematology. Vilnius: Multiidėja, 2006. ISBN 9955–9780–2–3. p. 26, abstract: A08. Prieiga per internetą: <http://www.balticconference.com/bspoh2006/>.
9. Rutkauskienė, Giedrė; Labanauskas, Liutauras; Kiudeliënė, Rosita; Ramanauskienė, Eglė; Makari, Joana. Treatment of patients of high risk group of medulloblastoma with the adjuvant chemotherapy by Lomustine, Cisplatin and Vincristine // 1st Scientific Conference of the Baltic Society for Pediatric Oncology and Hematology: final program and abstract book: April 28–30, 2006, Vilnius, Lithuania / Baltic Society for Pediatric Oncology and Hematology. Vilnius: Multiidėja, 2006. ISBN 9955–9780–2–3. p. 38, poster: P10. Prieiga per internetą: <http://www.balticconference.com/bspoh2006/>.

12. PRIEDAI

ASMENS SUTIKIMAS DALYVAUTI TYRIME

„Geležies stokos diagnostikos ypatumai ankstyvojo amžiaus vaikams“

Aš, _____ patvirtinu, kad perskaičiau ir supratau informacinį lapą bei turėjau galimybę užduoti mane dominančius klausimus, į kuriuos visapusiškai ir suprantamai man atsakė klininį tyrimą atliekantis gydytojas.

Esu supažindintas(-a) su šio klinikinio tyrimo tikslais ir nauda.

Aš esu išsamiai informuotas(-a) apie tyrimus ir gydymą, kuris bus taikomas mano vaikui. Esu supažindintas (-a) su visomis galimomis gydymo komplikacijomis.

Aš savanoriškai sutinku dalyvauti šiame vaikų geležies stokos nustatymo klinikiname tyrime, nereikalaujamas (-a) jokio atlyginimo, ir pasilieku sau teisę bet kada iš šio tyrimo pasitraukti.

Data: _____ Parašas: _____

Aš išaiškinau dalyvavimo tyrime sąlygas pacientui, jo tėvams ir globėjams ir atsakiau į man pateiktus klausimus

(Gydytojo vardas, pavardė, parašas, spaudas)

Tyrimą vykdo:

Kauno medicinos universiteto

Vaikų ligų klinika

Eivenių 2, 50009, Kaunas

Doc. R. Griniūtė, tel. 8 37 326 779

Gyd. R. Kiudeliėnė

rosikiud@gmail.com

Lietuvos bioetikos komitetas

Vilniaus g. 33–230, Vilnius 2001

Tel./Fax. (8 5) 212 45 65

lbek@sam.lt

Kauno regioninis biomedicininis
tyrimų etikos komitetas

Eivenių 2, Kaunas, tel. 83732 62 43

Pirmininkė: dr. I. Marchertienė

INFORMACIJA TYRIME DALYVAUJANČIAM ASMENIUI

Kauno medicinos universiteto Vaikų ligų klinikoje atliekamas geležies stokos organizme tyrimas. Kviečiame Jus / Jūsų vaiką dalyvauti šiame tyrime. Atidžiai perskaitykite šią informacinę lapą ir, iškilus klausimams, užduokite juos tyrėjui – gyd. R. Kiudelienei.

Geležies stoka šiandien vienas iš dažniausių mitybos sutrikimų pasaulyje vaikams. 0–4 metų amžiaus grupėje geležies stoka randama 12–51 proc. vaikų. Geležis – mikroelementas, kuris yra labai svarbus organizmui. Jos trūkstant, mažėja hemoglobino ir deguonies kiekis – tai trukdo vystytis daugeliui organų, ypač nukenčia smegenys. Vaikai blogiau vystosi, mokosi, sutrinka jų elgesys, mažėja fizinis aktyvumas, apetitas. Geležies trūkumas dažnai nepastebimas, atsiranda žymiai anksčiau nei sumažėja hemoglobino kiekis.

Šio tyrimo tikslas – išsiaiškinti tiksliausius tyrimus, leidžiančius diagnozuoti geležies stoką. Tyrime kviečiami dalyvauti vaikai nuo 6 iki 24 mėnesių, kurių hemoglobinas yra ≥ 90 g/l, jie gimę laiku bei normalaus svorio.

Jums sutikus dalyvauti šiame tyrime, Jūsų vaikui bus imamas kraujo tyrimas iš venos, bus atliekama daug tyrimų, kurių iki šiol neturėjome galimybės atlikti, tiksliai nustatomos geležies atsargos organizme. Nustačius geležies stoką, bus skiriamas gydymas.

Jei jūs nesutiksite, kad Jūsų vaikas dalyvautų mūsų siūlomame tyrime, jam bus atliekami įprasti tyrimai ir skiriamas gydymas.

Dalyvavimo šiame tyrime nauda

Jūsų vaikui yra galimybė nustatyti tikslią mažakraujystės priežastį bei geležies atsargas organizme, skirti pilnavertį gydymą. Šis tyrimas duos daug naudos ateityje nustatant vaikams geležies stoką.

Dalyvavimo tyrime slaptumas

Jūsų gydantis gydytojas bus informuotas apie Jūsų vaiko dalyvavimą tyrime. Jūsų vaiko medicininiai dokumentai, asmeniniai duomenys liks slapti. Informacija bus žinoma tyrėjams ir biomedicininų tyrimų etikos komiteto nariams. Jūsų vaiko tapatybė nebus pažymėta jokiuose moksliniuose straipsniuose bei pranešimuose.

Jūs galite laisvai apsispręsti, ar dalyvauti jums siūlomame tyrime, o taip pat pasitraukti iš jo bet kuriuo metu. Tai nesukels jokių kliūčių tęsti Jūsų vaiko įprastinį gydymą, tyrimą ar stebėjimą.

Dėkojame Jums už sugaištą laiką šios informacijos skaitymui. Jei turite klausimų apie tyrimą, Jūsų vaiko teises bei saugumą, prašome kreiptis į gydytoją – pagrindinį tyrėją dabar arba bet kada vėliau.

Tyrimą vykdo
Kauno medicinos universiteto
Vaikų ligų klinika
Eivenių 2, 50009, Kaunas
Doc. R. Griniūtė, tel. 8 37 326 779
Gyd. R. Kiudalienė
rosikiud@gmail.com

Lietuvos bioetikos komitetas
Vilniaus g. 33–230, Vilnius 2001
Tel./Fax. (8 5) 212 45 65
lbek@sam.lt
Kauno regioninis biomedicininis
tyrimų etikos komitetas
Eivenių 2, Kaunas, tel. 83732 62 43
Pirmininkė: dr. I. Marchertienė