

ЖЕЛЯЗОДЕФИЦИТНА АНЕМИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ И МЯСТОТО НА ПАРЕНТЕРАЛНИТЕ ЖЕЛЯЗОЗАМЕСТИТЕЛНИ ПРЕПАРАТИ В НЕЙНОТО ЛЕЧЕНИЕ

Р. Георгиева^{1,2}, Г. Томова^{1,2}, Д. Атанасова^{1,2}, Х. Христозова^{1,3}, Д. Капралев^{1,2}, Е. Петева^{1,2}, К. Петрова^{1,2}, М. Белчева^{1,2}

¹Клиника по детска клинична хематология и онкология, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна

²Катедра „Педиатрия“, МУ „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна

³Катедра „Клинични медицински науки“, МУ „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна

IRON DEFICIENCY ANEMIA IN CHILDHOOD AND THE ROLE OF PARENTERAL IRON REPLACEMENT THERAPY IN ITS TREATMENT

R. Georgieva^{1,2}, G. Tomova^{1,2}, D. Atanasova^{1,2}, H. Hristozova^{1,3}, D. Kaprlev^{1,2}, E. Peteva^{1,2}, K. Petrova^{1,2}, M. Belcheva^{1,2}

¹Department of Pediatric Clinical Hematology and Oncology, Sv. Marina University Hospital – Varna

²Department of Pediatrics, Medical University “Prof. Dr. Paraskev Stoyanov” – Varna

³Department of Clinical Medical Sciences, Medical University “Prof. Dr. Paraskev Stoyanov” – Varna

Резюме. В глобален аспект желязният дефицит остава най-честата причина за анемия в детска възраст. Желязодефицитната анемия (ЖДА) има бимодално възрастово разпределение с най-голяма честота в кърмаческия период и в юношеството. Като основни етиологични фактори за ЖДА се посочват диета с нисък прием на желязо, хронична кръвозагуба, малабсорбция и хронични заболявания, водещи до дисрегулация на желязния метаболизъм. През последните години се наблюдава значителен напредък по отношение на терапевтичните възможности при ЖДА, включително и в приложението на парентералната желязозаместителна терапия. Основните предимства на парентералната желязозаместителна терапия са преодоляването на предизвикателствата, свързани с гастроинтестиналните странични ефекти при перорален прием, и заобикалянето на интестиналната мукозна бариера. Това обуславя част от индикациите за интравенозно приложение на желязо в детска възраст, сред които са възпалителни чревни заболявания, хронична бъбречна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, тежки желязодефицитни анемии, налагащи болнично лечение, и други хронични заболявания, асоциирани с възпалителен процес. Познаването на показанията, безопасността и правилното насочване на пациентите са от съществено значение за общопрактикуващия лекар в ежедневната му практика. Интравенозните инфузии на желязо са еволюирали от нискоефективни и високорискови интервенции в безопасна алтернатива при лечението на желязодефицитна анемия, с разширяващи се индикации.

Ключови думи: деца, анемия, желязо, парентералната желязозаместителна терапия

Abstract. Globally, iron deficiency remains the leading cause of anemia in childhood. Iron deficiency anemia (IDA) demonstrates a bimodal age distribution, with the highest prevalence during infancy and adolescence. The main etiological factors include inadequate dietary iron intake, chronic blood loss, malabsorption, and chronic diseases associated with dysregulation of iron metabolism. In recent years, significant progress has been made in the therapeutic management of IDA, including the use of parenteral iron replacement therapy. The principal advantages of parenteral iron therapy are the avoidance of gastrointestinal adverse effects related to oral administration and bypassing the intestinal mucosal barrier. This explains its indications in pediatric patients, including inflammatory bowel disease, chronic kidney disease, heart failure, severe iron deficiency anemia requiring hospitalization, and other chronic inflammatory conditions. Knowledge of indications, safety considerations, and appropriate referral is essential for general practitioners in daily clinical practice. Intravenous iron infusions have evolved from low-efficacy, high-risk interventions into a safe therapeutic alternative with expanding indications in the treatment of iron deficiency anemia.

Key words: children, anemia, iron, parenteral iron therapy

ВЪВЕДЕНИЕ

Железният дефицит (ЖД) е състояние, характеризиращо се с намалени или изчерпани желязни депа на организма, което води до недостатъчна наличност на желязо за физиологичните нужди, включително еритропоезата и функционирането на желязозависими ензимни системи. Той е най-честият нутритивен дефицит в детската възраст и остава значим здравен проблем за тази уязвима популация [1]. Желязодефицитната анемия (ЖДА) се дефинира като ниво на хемоглобин < 2 SD за съответния пол и възраст (< 110 g/L за деца между 6 месеца и 5 години) и серумен феритин под 10-12 µg/L [2]. През последната декада е отбелязан значителен напредък по отношение на терапевтичните подходи при ЖДА, включително и в приложението на парентералната желязозамес-

тителна терапия. Познаването на показанията, безопасността и правилното насочване на пациентите са от съществено значение за общопрактикуващия лекар в ежедневната му практика.

Целта на настоящия обзор е да обобщи съвременните литературни данни относно ролята на парентералната желязозаместителна терапия в лечението на ЖДА в детска възраст, с фокус върху оптимизирането на клиничния подход, избора на подходящ терапевтичен препарат и осигуряването на неговото безопасно приложение.

ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ДАННИ

По последни данни на Световната здравна организация (СЗО) близо 40% от децата на възраст от 6 до 59 месеца биват диагностицирани с анемия, което възлиза на приблизително 269 млн.

деца под 5-годишна възраст. В България честотата на анемиите в детска възраст за 2019 г. е 24.1%. Между 1990 и 2021 г. се наблюдава намаляване на честотата на тежките анемии, като тази тенденция е най-отчетлива сред мъжкия пол. Сравнително по-бавни са темповете на намаляване при жени в репродуктивна възраст и деца под 5 г. [3]. Най-честата причина за анемия в детска възраст в глобален аспект остава железният дефицит.

Към днешна дата все още съществуват отчетливи разлики в честотата на железен дефицит и ЖДА в зависимост от възрастта, пола, географското местоположение и социално-икономическия статус. Желязодефицитната анемия има бимодално възрастово разпределение с най-голяма честота в кърмаческия период и в юношеството. По данни на National Institute of Health (NIH) от 2025 г. около 18% от кърмачетата от 6- до 12-месечна възраст имат недостатъчен прием на желязо, което води до железен дефицит при около 8% от децата в ранна детска възраст. В Европа при деца над 12 месеца честотата на железния дефицит варира в широк диапазон от 3-48%, като в предучилищна възраст е от 2-6%, а при менструиращи девойки е приблизително 12-20% [4, 5, 6].

Желязодефицитната анемия е най-разпространена в Южна Азия, следвана от Субсахарска Африка и региона на Близкия изток и Северна Африка, докато честотата ѝ е най-ниска в Европа и в други региони с висок доход. ЖДА се среща рядко в Северна и Западна Европа, обикновено под 5%, но в Източна Европа честотата ѝ дос-

тига 9-50% в някои страни [4]. Тези географски различия в голяма степен отразяват вариации в качеството на храненето, регионалната инфекциозна заболяемост, както и обхвата на програмите за суплементация с желязо и обогатяване на храната и млеката за кърмачета [3, 7, 8].

Етиология на ЖДА в детска възраст

Основните причини за ЖДА са диета с нисък прием на желязо, хронична кръвозагуба, малабсорбция и хронични заболявания, водещи до дисрегулация на железния метаболизъм (табл. 1).

В повечето европейски държави средният дневен прием на желязо е близо до или под препоръчителните дневни нужди, особено при деца на възраст 1-3 години [9]. Данните са извлечени от няколко големи кохортни проучвания [10, 11]. Едно от тях, проведено през 2016 г. в Ирландия сред деца на 2-годишна възраст, оценява диетарния прием на желязо и железния статус на базата на данни от хранителни дневници и лабораторни показатели (серумен феритин, хемоглобин). Установено е, че при 65% от децата в тази кохорта, които не приемат обогатени с желязо храни, приемът на този микроелемент е под оценената средна потребност (Estimated Average Requirement, EAR). Ролята на фортификацията на храните се потвърждава от факта, че само 26% от консумиращите обогатени храни и едва 4% от хранените с млечна формула попадат под таргетните стойности за средна потребност [11].

Таблица 1. Най-чести причини за железен дефицит при деца

I. Недостатъчен внос и/или абсорбция на желязо от гастроинтестиналния тракт			
Неправилен хранителен режим	Патология на гастроинтестиналния тракт	Повишен синтез на хепцидин	Повишено стомашно pH
1. Растителни храни и диети с ниско съдържание на бионалично желязо 2. Хранителна селективност и хранителни фобии при малки деца 3. Загуба на телесно тегло (вкл. анорексия) 4. Хранене на кърмачета с немодифицирано краве мляко 5. Диети, богати на инхибитори на желязната абсорбция (танини, фибри, фитинова и оксалова киселина, полифеноли, калций)	1. Цьолиакия 2. Възпалителни чревни заболявания (болест на Crohn, улцерозен колит) 3. Хранителни алергии/хранителна непоносимост 4. Ентеропатия – синдром на пропускливото черво 5. Синдром на късото черво 6. Хронична диария 7. Малформации на ГИТ (интестинална малпротация, волвулус) 8. Гиардиаза	1. Хронични и рецидивиращи инфекции (напр. инфекции на пикочните пътища, респираторни инфекции) 2. Хронично възпаление – алергични и автоимунни заболявания 3. Затлъстяване 4. Желязорефрактерна желязодефицитна анемия (IRIDA) – мутация в гена <i>TMPRSS6</i> 5. Практикуване на състезателни спортове	1. Прекомерен прием на алкализирани храни, основно мляко (> 600 mL/ден) и млечни продукти 2. Лечение с инхибитори на протонната помпа и антиациди 3. Инфекция с <i>Helicobacter pylori</i>
II. Хронична кръвозагуба			
1. Продължително и/или обилно менструално кървене 2. Хранителна алергия 3. Мукозит, гастрит, дуоденална язва 4. Възпалителни чревни заболявания 5. Мекелов дивертикул 6. Рецидивиращи епистаксиси			

Chaber R. et al. *Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Children and Adolescents: Recommendations of the Polish Pediatric Society, the Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology, the Polish Society of Neonatology, and the Polish Society of Family Medicine. Nutrients*, Oct. 2024, 16(21), 3623. doi: 10.3390/nu16213623 [6]

Подобни резултати са изнесени в обзорен анализ на 44 проучвания при деца на възраст от 6-36 месеца от 19 европейски държави. Основните посочени детерминанти на ЖД са добре познати, сред които: ексцесивна консумация на краве мляко, ограничена употреба на обогатени храни, продължително кърмене без адекватно хранене, ниска бионаличност на желязото в диетата, социално-икономически неравенства и нарастващи физиологични нужди с възрастта. Сравненията на приема на желязо и желязния статус между отделните държави и между различни изследвания се затрудняват от използването на различни референтни стойности в наличните проучвания, което подчертава значението и необходимостта от хармонизирани международни дефиниции за оценка на желязния статус и референтните стойности за хранителен прием [10].

Хроничното кървене от ерозии и лезии на гастроинтестиналния тракт (ГИТ) и малабсорцията са сред най-честите причини за анемия в педиатричната популация, като желязният дефицит може да бъде първи или единствен клиничен белег на подлежащо ГИ заболяване. Дори малки ежедневни загуби на кръв от няколко милилитра, които често са окултни, са достатъчни за развитие на ЖДА [12]. По данни на Европейското дружество по детска гастроентерология (ESPGHAN), публикувани през 2025 г., ЖДА се среща при 4-13% от децата с хронични заболявания на ГИТ, като алергичен проктоколит, ГЕРБ, мекелов дивертикул, цъолиакия и възпалителни чревни заболявания (ВЧЗ) [13]. В развиващите се страни паразитозите, сред които чревните хелминтози, шистозомияза, амебиаза, са предотвратим рисков фактор за ЖДА, който често се комбинира с недोхранване и лоши социално-хигиенни условия [14].

Освен хроничните заболявания на ГИТ, и редица други хронични състояния водят до функционален желязен дефицит и ЖДА чрез комбинация от повишение на хепцидина, медирано от възпаление, и потисната еритропоеза. Докладваната честотата на анемия при деца с хронични възпалителни заболявания е между 30 и 70% [15, 16]. Най-често се посочват хронични инфекции като туберкулоза или HIV, хронични бъбречни, ревматологични и онкологични заболявания. Повишените метаболитни нужди и хроничната хипоксия при хронична сърдечна и белодробна патология също се асоциират с анемиен синдром [17, 18].

Загубата на желязо при менструация, особено при тежко менструално кървене, може да надвиши компенсаторния диетарен прием и да доведе до изчерпване на желязните депа. Национално представително проучване в САЩ, обхващащо момичета на 12-21 години, установява желязен дефицит при почти 40% от участнички-

те, а ЖДА при около 6% и тя е 11 пъти по-честа при менструиращите [19].

Не бива да се забравят и честите венепункции като ятрогенна причина за желязен дефицит, особено при рискови групи като недоносени новородени, при критично болни и такива с хронични заболявания, които налагат редовно лабораторно проследяване [20].

Ефектите на желязния дефицит върху детския мозък са обект на проучване на East и сътр. от 2017 г. Установено е, че кърмачета с ЖД търсят и получават по-малко стимулация от обгрижващите ги, което може да доведе до феномена на функционална изолация и до нарушения в придобиването на социални, моторни и когнитивни умения. В дългосрочен план това може да породии социални затруднения в предучилищна и училищна възраст, както и отклонения в поведението в юношеска възраст [21].

ИНДИКАЦИИ ЗА ПАРЕНТЕРАЛНА ЖЕЛЯЗОЗАМЕСТИТЕЛНА ТЕРАПИЯ

Пероралната заместителна терапия с желязо е универсално приетата първа линия на лечение при желязен дефицит със или без ЖДА. Металният вкус и честите гастроинтестинални странични ефекти като коремна болка, гадене, повръщане, диария или запек, докладвани при до 32% от пациентите, водят до нисък къмплайънс или прекратяване на терапията. Освен това пероралната терапия често е неефективна при деца със заболявания на ГИТ като възпалителни чревни заболявания, цъолиакия, инфекция с *Helicobacter pylori*, хронично ГИ кървене или тропична паразитоза. Педиатричните пациенти могат да имат нарушения в абсорбцията на желязо и поради продължителна употреба на медикаменти като инхибитори на протонната помпа и H2-рецепторни антагонисти. Корекцията на анемията с перорален прием на желязо се постига бавно и не е подходяща в случаите на неотложни оперативни намеси или след хирургична кръвозагуба, когато се цели намаляване броя на кръвопреливанията [22].

В табл. 2 са посочени показанията за интравенозно приложение на желязо при педиатрични пациенти.

Предимството на интравенозното приложение се демонстрира в редица проучвания. Едно от тях, с ретроспективен характер, проведено в Бурса, 2019 г., включва 92-ма пациенти на възраст 6 месеца-18 години с ЖДА и непоносимост към перорална терапия. Установено е статистически значимо повишение на хемоглобина на 14-ия ден и на 2-рия месец след започване на лечението ($p < 0,001$), като при 94% от пациентите е отчетено увеличение ≥ 2 g/dL. Серумният феритин също нараства значимо – от $3,87 \pm 2,52$

nmol/L преди терапията до $44,9 \pm 14,58$ nmol/L на 14-ия ден и $57,94 \pm 17,19$ nmol/L на 2-рия месец ($p < 0,001$), което потвърждава ефективното възстановяване на железните депа [24].

Таблица 2. Показания за интравенозно приложение на желязо (адаптирано по Cohen, Powers и кол. [23])

Показания за интравенозно приложение на желязо
• Тежка ЖДА, налагаща хоспитализация, хемодинамична нестабилност или наличие на симптоми, засягащи ежедневно функциониране • Неефективност на пероралната желязна терапия поради непоносимост (неприятен вкус или гастроинтестинални нежелани реакции) • Неефективност на пероралната желязна терапия поради лошо придържане към лечението, особено при юноши • Продължаващо, обилно и трудноконтролируемо кървене • Рецидивираща ЖДА при пациент с предходна необходимост от интравенозно желязо • Липса на дуоденум – невъзможност за ефективна перорална абсорбция на желязо • Намалено образуване на разтворимо желязо поради недостатъчна стомашна киселинност (<i>Helicobacter pylori</i>, атрофичен гастрит) • Бъбречнозаместителна терапия и лечение с еритропоезостимулиращи средства • Сърдечна недостатъчност с доказан железен дефицит с цел оптимизиране на сърдечната функция • Относителен или абсолютен железен дефицит вследствие на повишена активност на хепцидин при хронично възпаление и невъзможност за корекция с перорално желязо

КОНТРАИНДИКАЦИИ ЗА ПАРЕНТЕРАЛНА ЖЕЛЯЗОЗАМЕСТИТЕЛНА ТЕРАПИЯ

В педиатричната практика приложението на парентерални и перорални железни препарати е противопоказано при пациенти с железен свръхтовар вследствие на наследствена хемохроматоза и вторична хемосидероза (като политрансфузирани пациенти с таласемия майор и други хронични анемии). Железният излишък води до прогресивно отлагане в тъканите и развитие на органна токсичност, което налага стриктна преценка на показанията за желязозаместителна терапия. Анемийният синдром в такива случаи следва да се компенсира с хемотрансфузия [25].

В клиничната практика е от съществено значение анемията да бъде правилно етиологично уточнена, като желязозаместителната терапия е неефективна при дефицит на други нутриенти, като вит. В12 или фолиева киселина.

Парентералното приложение на желязо е противопоказано и при деца с установена свръхчувствителност. Абсолютна контраиндикация е наличието на анамнеза за тежка реакция на свръхчувствителност от анафилактичен или анафилактоиден тип към парентерален железен препарат, като повторно приложение на същия медикамент е противопоказано. Подходът при предшестваща лека или умерена инфузион-

на реакция предполага смяна на препарата и по-бавна инфузия [26].

Към относителните контраиндикации спадат алергичните заболявания като множествени лекарствени алергии, неконтролирана астма и тежка атопия, при които приложението на парентерално желязо изисква повишено внимание [26].

Интравенозна терапия следва да се избягва при наличие на активна остра инфекция поради способността на желязото да стимулира микробния растеж и да утежни инфекциозния процес.

Освен това при остри и хронични инфекции, възпалителни процеси и злокачествени заболявания често се наблюдават промени в показателите на желязния метаболизъм, водещи до понижаване на серумното желязо независимо от реалните телесни депа. Това създава риск за погрешна диагноза и нецелесъобразна употреба на желязозаместителна терапия.

Серумният феритин, въпреки че е най-надеждният маркер за оценка на телесните железни запаси, представлява острофазов белтък и може да бъде повишен при инфекциозни, възпалителни и неопластични състояния, което ограничава неговата диагностична стойност в определени клинични ситуации. Поради това при анемии, асоциирани с хронично заболяване или възпаление, приложението на желязо е неефективно и следва да се отложи до овладяване на основното състояние и след реоценка на желязния статус [27, 28].

До 50-75% от бременните жени развиват железен дефицит или ЖДА до третия триместър [29]. В ретроспективно проучване при 122 бременни на възраст под 19 години, проведено в периода 2015-2018 г. в Турция, е установена ЖДА при 29.5% от бременните в тийнейджърска възраст [30]. Повишените железни нужди на организма по време на бременност често не могат да бъдат покрити само с диета и перорална суплементация. Освен това честите странични реакции на пероралната терапия като гадене, запек и коремна болка водят до лош камплайнс, особено комбинирани с възможните усложнения по време на бременност като хиперемезис гравидарум. В проучване от 2025 г. на Murrin сътр. се отбелязва, че интравенозното желязо не се използва рутинно преди 14 г.с. поради предпазливост и недостатъчно литературни данни за безопасност [31].

В литературата са описани случаи на употребата на парентералната желязозаместителна терапия като "допинг" при липса на лабораторни данни за железен дефицит и желание за подобряване на академични и спортни постижения [1]. При липса на ясни индикации, подобно лечение е неоправдано в рутинната практика.

ОДОБРЕНИ ФОРМУЛИ ПАРЕНТЕРАЛНО ЖЕЛЯЗО В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

От химична гледна точка формулите за парентерална терапия представляват колоиди на сфероидни наночастици – комплекси на тривалентно желязно (Fe^{3+}) ядро, стабилизирано с въглехидратна обвивка, и тяхната характерна структура показва сходства с тази на ендогенния феритин. Отделните препарати се различават по размер на частицата, молекулно тегло и кристална структура, но най-съществената им разлика е във въглехидратния лиганд, който пряко влияе на стабилността на комплекса, неговата имуногенност и на начина на освобождаване на желязото. В съвременните формули въглехидратният носител свързва по-здравоеlementното желязо, което осигурява неговото по-бавно освобождаване и намалява риска от странични реакции [31, 32, 33]. В исторически план първият използван медикамент за парентерална желязозаместителна терапия в детска възраст е желязният декстран – комплекс на тривалентно желязо с декстран, познат в ниско- и високомолекулна разновидност. Този препарат от първа генерация позволява ефективно парентерално попълване на желязните депа още в края на 40-те-началото на 50-те години на XX век. Документираният висок риск от анафилактични реакции и хиперсензитивност води до постепенно изместване на фокуса към по-безопасни желязни комплекси, особено за педиатричната практика, а високомолекулярният желязен декстран (HMWD) отпада от употреба [32, 34].

През 90-те години на XX век са разработени две нови формули, в които декстранът, стабилизиращ ядрото, е заменен от други въглехидрати, а именно желязен глюконат и желязна сукроза. Това значително намалява честотата на страничните реакции, което ги прави предпочитани за употреба в педиатричната практика [32].

През 2019 г. Kazanci и кол. провеждат ретроспективно проучване, включващо 92 деца на възраст 6 месеца-18 години, с цел оценка на ефикасността и безопасността на интравенозното желязо сукроза при деца с ЖДА. При проведени средно 3-8 трансфузии се наблюдава значимо и бързо подобрение на хематологичните показатели, като общо 94% от пациентите постигат увеличение на хемоглобина ≥ 20 g/L и на серумния феритин от изходна стойност 3.87 pmol/L до 44.9 pmol/L на 14-ия ден и 57.9 pmol/L на втория месец ($p < 0.001$). Регистрирана е само една анафилактична реакция, а леките нежелани реакции при ограничен брой пациенти не са довели до прекъсване на терапията [25].

Интравенозният натриев желязен глюконат се използва най-често в комбинация с рекомби-

нантен човешки еритропоетин при деца над 6 г. с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), провеждащи хемодиализа. При тези пациенти интравенозното желязо, приложено най-често по време на сесиите хемодиализа, е ключово за намаляване на нуждата от кръвопреливания и за подобряване на отговора към еритропоезостимулиращи агенти. В ретроспективно проучване от Helen DeVos Children's Hospital интравенозен желязен глюконат е приложен при 85 хоспитализирани деца с ЖДА или анемия след остра кръвозагуба с последващо значимо повишение на хемоглобин, среден корпускуларен обем (MCV), серумен феритин, серумно желязо, ТЖСК и ретикулоцити след 7 дни [35].

Един от основните посочвани недостатъци при употреба на парентерална желязозаместителна терапия е необходимостта от множество трансфузии за корекция на желязния дефицит. Ограниченията в дозирането, характерни за по-старите формули, са преодоленни до голяма степен при препаратите от трета генерация като желязна карбоксималтоза (FCM). Те позволяват бързо заместване на съществуващия дефицит едновременно с добър профил на безопасност при скъсено инфузионно време и изключително редки прояви на сериозна токсичност като анафилаксия [36]. Друго съществено предимство на желязната карбоксималтоза е демонстрираната ѝ ефективност дори при активни възпалителни състояния с високи стойности на хепцидин. Проспективно проучване на Carman и кол. при 101 деца с ВЧЗ на възраст 6-18 г., лекувани с еднократна инфузия FCM в максимална еднократна доза до 1000 mg, докладва, че корекция на анемията след инфузия се постига при 64% от пациентите с ЖДА и 81% от пациентите с ЖД постигат нормализиране на маркерите на желязния статус. Трябва да се отбележи, че този отговор е независим от стойностите на С-реактивния протеин [37]. Превъзходството на парентералното желязо пред пероралната терапия при пациенти с ВЧЗ, сред които и юноши, е доказано и в други проучвания [13, 38].

Индикациите за употреба, както и спецификите в дозирането на отделните препарати са разгледани подробно в табл. 3 [23].

За най-новите формули като желязна изомалтоза/деризомалтоза все още липсват големи рандомизирани проучвания в детска възраст и те не са официално разрешени за употреба при тази популация. Единични клинични изследвания от последните две години за приложението им off-label при по-големи деца и юноши по строги индикации подкрепят тяхната безопасност [39, 40].

Таблица 3

Препарат	Одобрена педиатрична индикация	Одобрено дозиране и начин на приложение
Железен декстран	Деца на възраст над 4 месеца	Доза (mL) = 0.0442 × (желан Hb – измерен Hb) × LBW + (0.26 × LBW). Преди прилагане на пълната терапевтична доза се изисква тест-доза поради риск от реакции на свръхчувствителност.
Желязна сукроза	Поддържане на нормален железен статус при пациенти ≥ 2 години с ХБЗ на хемодиализа или недиализирани пациенти, получаващи еритропоетин (ЕРО)	0.5 mg/kg (макс. 100 mg/доза), прилагана интравенозно: – на всеки 2 седмици при пациенти на хемодиализа; – на всеки 4 седмици при недиализирани пациенти, получаващи ЕРО; обща продължителност 12 седмици.
Натриев железен глюконат	Лечение на ЖДА при педиатрични пациенти ≥ 6 години , подложени на хронична хемодиализа и получаващи еритропоетин	0.12 mL/kg (еквивалент на 1.5 mg/kg елементарно желязо), интравенозно за 1 час , по време на 8 последователни диализни сесии ; максимална еднократна доза 125 mg.
Желязна карбоксималтоза	Лечение на деца > 1 година с желязо-дефицитна анемия, които не понасят перорално желязо или имат незадоволителен терапевтичен отговор	Пациенти < 50 kg : 15 mg/kg/доза, 2 дози . Пациенти ≥ 50 kg : 750 mg/доза, 2 дози . Интервал между дозите: ≥ 7 дни . Алтернативно: 15 mg/kg (макс. 1000 mg) като еднократна инфузия .

Методи за изчисление на дозата при приложение на парентерално желязо

Най-често използваната формула за изчисляване на необходимата обща доза желязо е публикувана за първи път през 1970 г. от Ganzoni и първоначално е разработена за железен декстран, но по-късно започва да се използва за всички интравенозни железни препарати. Авторът предлага математически модел за изчисляване на желязния дефицит въз основа на телесното тегло на пациента, разликата между целевата и реалната стойност на хемоглобина, както и количеството желязо, необходимо за възстановяване на желязните депа. Общата доза желязо (в mg) се изчислява като произведение на телесното тегло (в kg) и разликата между целевия и реалния хемоглобин (в g/l), умножено по коефициент 0,24. Към така изчислената стойност се добавя желязото, необходимо за запълване на депата. За пациенти с телесно тегло под 35 kg се приемат 15 mg желязо на kg телесно тегло, докато при пациенти с телесно тегло 35 kg или повече се добавят фиксирани 500 mg желязо за възстановяване на депата [41].

Тотален железен дефицит (mg) = Кумулативна обща доза = Телесно тегло (kg) × (Таргетен Hb – Измерен Hb) (g/L) × 0,24 + железен резерв (mg)

Таргетен хемоглобин и железен резерв:

Телесно тегло < 35 kg: Таргетен Hb 13 g/dL; железен резерв 15 mg/kg

Телесно тегло ≥ 35 kg: Таргетен Hb 15 g/dL; железен резерв 500 mg.

В проучването на Baird-Gunning et al. се сравняват два метода за изчисление на необходимото количество парентерално желязо. Единият метод е вече обяснената по-горе формула на Ganzoni, а вторият е така нареченият “опростен метод”. При него дозата на парентералното желязо се определя въз основа на телесното тегло на пациента и изходната стойност на хемоглоби-

на, като се използват предварително дефинирани дозови таблици или категории. В зависимост от телесното тегло и степента на анемията се прилага стандартна кумулативна доза желязо. Тя включва количеството, необходимо за корекция на хемоглобиновия дефицит, както и това за възстановяване на желязните депа. Този метод е особено подходящ в клинични ситуации, изискващи бързо и лесно дозиране или при които точното определяне на входните параметри (напр. таргетен хемоглобин) е затруднено. В проучването се подчертава, че опростеният подход осигурява ефективна корекция на желязния дефицит и е съпоставим по клинични резултати с формулата на Ganzoni, като същевременно намалява риска от грешки при изчисление [42].

Въпреки че формулата на Ganzoni в идеалния случай представлява най-прецизният метод за определяне на дозата, на практика то е трудно осъществимо. Затруднение в терапевтичната схема създават и посочените конкретни дозови режими в кратката характеристика на лекарствени продукти [43].

Понастоящем липсва консенсус относно изчислението на най-точната доза за корекция на желязния дефицит при пациенти с ЖДА. Клиничната преценка, най-често въз основа на степента на кръвозагуба или малабсорбцията, остава водеща в преценката на терапевтичния подход [43, 44].

НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ И ПРАВИЛА НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Съществува широко разпространено схващане сред педиатрите, че парентералното желязо трябва да се избягва при деца с ЖДА поради опасения относно нежелани реакции, включително животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност.

По литературни данни IgE-медирирани анафилактични реакции, които възникват след предварителна сенсibiliзация и протичат с хипотензия,

ангиоедем, генерализирана уртикария, бронхоспазм или ГИ симптоми, се срещат в под 1% от случаите. По-голямата част от инфузионните реакции при интравенозно приложение на желязо, класифицирани като сериозни нежелани събития (SAEs), не са IgE-медиирани, а най-често се дължат на псевдоалергична реакция, свързана с активиране на комплемента (complement activation-related pseudo-allergy, CARPA). Тези реакции обикновено се самоограничават и се свързват с наличието на лабилно свободно желязо. То представлява слабо свързана фракция, освободена от ядрото на желязния въглехидратен комплекс, която е временно достъпна за свързване с трансферина. CARPA обикновено не са животозастрашаващи и могат да възникнат без предходна сенсibiliзация, като най-често се наблюдават в началото на инфузията. Вероятността за развитие на CARPA се счита за пропорционална на стабилността на формулата и скоростта на инфузията. Клинично се проявяват с флъш, миалгии и/или артралгии, болка в кръста и/или гръдна опресия. Независимо от тежестта на реакцията, инфузията трябва да бъде спряна до отзвучаване на симптомите. Липсват симптоми, характерни за анафилаксия, като системна хипотония, бронхоспазм, периорбитален оток, инспираторен стридор или гастроинтестинална болка [44, 45].

За разлика от CARPA, анафилактичната реакция тип I представлява рядко, но потенциално животозастрашаващо усложнение на интравенозната желязна терапия. Наличието на системна клинична изява, включваща засягане на дихателните пътища, хемодинамична нестабилност и гастроинтестинални симптоми, изисква незабавно разпознаване и спешно лечение.

Рутинната премедикация не се използва в практиката и следва да бъде ограничена до пациенти с повишен риск от инфузионни реакции, при които е препоръчително и започване на инфузията с по-ниска скорост. Антихистамини от първа генерация не се прилагат, тъй като не повлияват основния механизъм на реакцията и могат да влошат или маскират симптомите, което се дължи на тяхното вазодилататорно, антихолинергично и седативно действие [46].

6H-синдромът представлява нежелано събитие, специфично свързано с желязна карбоксималтоза и медирано от FGF-23. Той се характеризира с високи нива на FGF-23, хиперфосфатурия, хипофосфатемия, хиповитаминоза D и хипокалциемия с последващо развитие на вторичен хиперпаратиреоидизъм. Това усложнение крие риск от остеомаляция и фрактури при повторни инфузии, поради което при пациенти в риск се препоръчва избор на алтернативен препарат. За разлика от това, хипофосфатемията при желязна деризомалтоза обикновено протича леко и лабораторно

проследяване на серумния фосфор не е необходимо, освен при наличие на клинични симптоми [47].

При парентерална желязозаместителна терапия най-често се използва интравенозният път на приложение, който може да бъде свързан с локални нежелани реакции като флебит, тромбофлебит и екстравазация на медикамента, понякога водеща до тъканна некроза. Интрамускулната апликация на желязо не се препоръчва поради болка в мястото на приложение, непредсказуема абсорбция и повишен риск от локални усложнения, включително мускулна фиброза, абсцес и трайна кожна хиперпигментация. Безопасното приложение на интравенозни желязни препарати изисква предварителна оценка и наблюдение пре-, интра- и постинфузионно, извършвано от обучен медицински персонал. То включва мониториране на витални показатели и предприемане на необходимите мерки за овладяване на страничните реакции [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Желязният дефицит и ЖДА са най-често срещаните в амбулаторната практика хематологични нарушения в детска възраст. Ранното им разпознаване е от ключово значение, тъй като дори леките форми крият риск от дълготрайни неврокогнитивни увреждания, нарушени моторни функции, понижени училищни постижения и поведенчески разстройства. В практиката на общопрактикуващия лекар основните задачи са навременната диагностика, етиологично уточняване и избор на подходящо лечение.

Пероралното желязо остава терапия на първи избор, но при липса на ефект, непоносимост, малабсорбция, хронично възпалително заболяване или продължаваща кръвозагуба трябва своевременно да се обмисли парентерално лечение. Липсата на достатъчна информираност, погрешната интерпретация на леки инфузионни реакции и неправилната употреба на премедикация са причини за резервираното отношение на голяма част от специалистите към интравенозното желязо. През последните години индикациите за парентерална терапия се разширяват, а наличните на пазара препарати постоянно подобряват своето качество и профил на безопасност. Най-често наблюдаваните инфузионни реакции са леки и самоограничаващи се и не бива да бъдат причина за неоправдан отказ от лечение.

За педиатъра и общопрактикуващия лекар е особено важно разпознаването на ситуации, при които е необходима парентерална желязозаместителна терапия и своевременно насочване на пациента към детски хематолог. Координацията между първичната и специализираната медицинска помощ е от решаващо значение за оптималния дългосрочен изход при децата с желязен дефицит.

Библиография

1. Mattiello V, Schmutge M, Hengartner H, et al. Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology Working Group. *Eur J Pediatr*. 2020;179(4):527-545. doi:10.1007/s00431-020-03597-5.
2. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1> (accessed 2026 Feb 13).
3. Lee S, et al. Global, regional and national burden of dietary iron deficiency from 1990 to 2021: a Global Burden of Disease study. *Nat Med*. 2025;31(6):1809-1829. doi:10.1038/s41591-025-03624-8.
4. Van der Merwe LF, Eussen SR. Iron status of young children in Europe. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:1663S-1671S. doi:10.3945/ajcn.117.156018.
5. Silva L, et al. Iron deficiency anemia in adolescents: a literature review. *Nutr Hosp*. 2014;29:1240-1249. doi:10.3305/nh.2014.29.6.7245.
6. Chaber R, et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia in children and adolescents: recommendations of the Polish Pediatric Society, the Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology, the Polish Society of Neonatology, and the Polish Society of Family Medicine. *Nutrients*. 2024;16(21):3623. doi:10.3390/nu16213623.
7. Stevens GA, et al. National, regional, and global estimates of anaemia by severity in women and children for 2000-19: a pooled analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2022;10(5):e627-e639. doi:10.1016/S2214-109X(22)00084-5.
8. World Health Organization. Anaemia in children aged 6-59 months, prevalence (%) (2021 edition). Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-children-under-5-years-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-children-under-5-years-(-)) (accessed 2026 Feb 13).
9. Eussen S, Alles M, Uijtershout L, et al. Iron intake and status of children aged 6-36 months in Europe: a systematic review. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(2-3):80-92. doi:10.1159/000371357.
10. Kersting M, Alexy U, Sichert-Hellert W. Dietary intake and food sources of minerals in 1 to 18 year old German children and adolescents. *Nutr Res*. 2001;21(4):607-616. doi:10.1016/S0271-5317(01)00262-7.
11. McCarthy EK, et al. Iron intakes and status of 2-year-old children in the Cork BASELINE Birth Cohort Study. *Matern Child Nutr*. 2017;13(3):e12320. doi:10.1111/mcn.12320.
12. Lokeshwar MR, Shah N. Topics on iron deficiency anemia: introduction. *Pediatric Oncall*. Available from: <https://www.pediatriconcall.com/articles/pediatric-hematology/iron-deficiency-anemia/iron-deficiency-anemia-introduction> (accessed 2026 Feb 13).
13. Broekaert IJ, et al. Approach to anaemia in gastrointestinal disease: a position paper by the ESPGHAN Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2025;80(3):510-532. doi:10.1002/jpn3.12454.
14. Fauziah N, Aviani JK, Agriannafanny YN, Fatimah SN. Intestinal parasitic infection and nutritional status in children under five years old: a systematic review. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(11):371. doi:10.3390/tropicalmed7110371.
15. Xu C, Mao X, Xu Y, Cui X. Epidemiology of inflammatory bowel disease-associated anemia in children and adolescents from 1990 to 2021: a global, regional analysis from the Global Burden of Disease Study. *Front Pediatr*. 2025;13:1651612. doi:10.3389/fped.2025.1651612.
16. Albokhari SM, Muzaffer M. Anemia in juvenile idiopathic arthritis (JIA) and other pediatric rheumatologic diseases: a retrospective study. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis*. 2021;11(4):188-202. doi:10.4236/ojra.2021.114019.
17. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*. 2011;117(17):4425-4433. doi:10.1182/blood-2011-01-258467.
18. Moum B, Lindgren S. Iron deficiency and iron deficiency anemia in chronic disease-common, important, and treatable. *J Clin Med*. 2025;14(13):4519. doi:10.3390/jcm14134519.
19. Weyand AC, Chaitoff A, Freed GL, et al. Prevalence of iron deficiency and iron-deficiency anemia in US females aged 12-21 years, 2003-2020. *JAMA*. 2023;329(24):2191-2193. doi:10.1001/jama.2023.8020.
20. Valentine SL, Bateman ST. Identifying factors to minimize phlebotomy-induced blood loss in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(1):22-27. doi:10.1097/PCC.0b013e318219681d.
21. East P, et al. Infant iron deficiency, child affect, and maternal unresponsiveness: testing the long-term effects of functional isolation. *Dev Psychol*. 2017;53(12):2233-2244. doi:10.1037/dev0000385.
22. Roganovic J. Parenteral iron therapy in children with iron deficiency anemia. *World J Clin Cases*. 2024;12(13):2138-2142. doi:10.12998/wjcc.v12.i13.2138.
23. Cohen CT, Powers JM. Intravenous iron therapy in pediatrics: who should get it and when is the right time? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023;2023(1):630-635. doi:10.1182/hematology.2023000496.
24. Kazancı EG, Korkmaz MF, Orhaner B. Efficacy and safety of intravenous iron sucrose treatment in children with iron deficiency anemia. *Med Sci Discov*. 2019;6(10):278-283. doi:10.36472/msd.v6i10.317.
25. Nguyen M, Tadi P. Iron supplementation. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557376/>
26. Rampton D, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica*. 2014;99(11):1671-1676. doi:10.3324/haematol.2014.111492.
27. Йотова К, Аврамова Б. Железен дефицит в ранна детска възраст: значение на серумния феритин като диагностичен маркер. *Педиатрия*. 2025;(4):27-30. // Yotova K, Avramova B. Iron Deficiency in Early Childhood: The Importance of Serum Ferritin as a Diagnostic Marker. *Pediatrics*. 2025; (4):27-30.
28. World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in populations. Geneva: World Health Organization; 2020.
29. Benson AE, et al. The incidence, complications, and treatment of iron deficiency in pregnancy. *Eur J Haematol*. 2022;109(6):633-642. doi:10.1111/ejh.13870.
30. Basbug A, Sonmez CI. Iron deficiency anemia in adolescent pregnancy: investigation of its effects and the related factors. *Fam Pract Palliat Care*. 2018;3(3):108-112. doi:10.22391/fppc.430110.
31. Murrin EM, et al. Effectiveness and safety of intravenous iron therapy in outpatient obstetrical clinic for treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy. *Pregnancy*. 2025;1(5):e70067. doi:10.1002/pmf2.70067.
32. Bhandari S, Pereira DIA, Chappell HF, Drakesmith H. Intravenous irons: from basic science to clinical practice. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(3):82. doi:10.3390/ph11030082.
33. Van Doren L, Auerbach M. IV iron formulations and use in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023;2023(1):622-629. doi:10.1182/hematology.2023000495.
34. Funk F, Flühmann B, Barton AE. Criticality of surface characteristics of intravenous iron-carbohydrate nanoparticle complexes: implications for pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):2140. doi:10.3390/ijms23042140.
35. Hassan N, Reischman D, Lyon J, et al. Intravenous sodium ferric gluconate complex for pediatric inpatients with iron deficiency anemia or after acute blood loss. *J Pediatr Neonatal Care*. 2022;12(1):5-10. doi:10.15406/jpnc.2022.12.00449.
36. Aksan A, Zepp F, Anand S, Stein J. Intravenous ferric carboxymaltose for the management of iron deficiency and iron deficiency anaemia in children and adolescents: a review. *Eur J Pediatr*. 2022;181(11):3781-3793. doi:10.1007/s00431-022-04582-w.
37. Carman N, Muir R, Lewindon P. Ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency in pediatric inflammatory bowel disease. *Transl Pediatr*. 2019;8(1):28-34. doi:10.21037/tp.2019.01.01.
38. Powers JM, Shamoun M, McCavit TL, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in children with iron deficiency anemia who respond poorly to oral iron. *J Pediatr*. 2017;180:212-216. doi:10.1016/j.jpeds.2016.09.053.
39. McMahon S, et al. A retrospective single-center study of ferric derisomaltose in adolescent patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2025;72(9):e31847. doi:10.1002/pbc.31847.
40. Gianolio L, et al. Initial effectiveness and safety data on intravenous ferric derisomaltose for iron deficiency anaemia management in paediatric gastroenterology patients: a multicentre retrospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2025;110(10):793-799. doi:10.1136/archdischild-2024-328215.
41. Ganzoni AM. Eisen-Dextran intravenös: therapeutische und experimentelle Möglichkeiten [Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1970;100(7):301-303. German. PMID:5413918.
42. Baird-Gunning J, Bromley J. Correcting iron deficiency. *Aust Prescr*. 2016;39(6):193-199. doi:10.18773/austprescr.2016.069.
43. Koch TA, Myers J, Goodnough LT. Intravenous iron therapy in patients with iron deficiency anemia: dosing considerations. *Anemia*. 2015;2015:763576. doi:10.1155/2015/763576.
44. Van Doren L, Steinheiser M, Boykin KJ, et al. Expert consensus guidelines: intravenous iron uses, formulations, administration, and management of reactions. *Am J Hematol*. 2024;99(7):1338-1348. doi:10.1002/ajh.27220.
45. Lucas S, Garg M. Intravenous iron: an update. *Intern Med J*. 2024;54(1):26-34. doi:10.1111/imj.16184.
46. Caimmi S, et al. Hypersensitivity to intravenous iron preparations. *Children (Basel)*. 2022;9(10):1473. doi:10.3390/children9101473.
47. Martens KL, Wolf M. Incidence, mechanism, and consequences of IV iron-induced hypophosphatemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023;2023(1):636-639. doi:10.1182/hematology.2023000521.

✉ Адрес за кореспонденция:
Д-р Радмила Георгиева
e-mail: georgievaradmila@gmail.com