

# Анемия у пациентов с онкологическими заболеваниями: значение парентеральных препаратов железа

Д.Д. Сакаева<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>, [d\\_sakaeva@mail.ru](mailto:d_sakaeva@mail.ru)

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

<sup>2</sup> Клинический госпиталь «Мать и дитя»; 450071, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Лесной проезд, д. 4

## Резюме

Обзорная статья посвящена причинам, патогенезу и возможностям терапии анемии у онкологических пациентов. Проанализирован 61 источник, размещенный на платформе Pubmed и других научных базах. Анемия является одним из наиболее распространенных осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями и является значимым негативным прогностическим фактором, влияющим на качество жизни, переносимость противоопухолевой терапии и общую выживаемость. Ее развитие обусловлено множеством патогенетических механизмов, включая хроническую кровопотерю, метастатическое поражение костей, функциональный дефицит железа вследствие системного воспаления и миелотоксическое действие химиотерапии. Особое значение имеет диагностика анемии на ранних стадиях, поскольку ее наличие может служить маркером поздних стадий болезни, как, например, при колоректальном раке. Традиционные методы коррекции – гемотрансфузии и препараты, стимулирующие эритропоэз (ЭСП), имеют существенные ограничения. Гемотрансфузии связаны с риском иммунных реакций, инфекций и возможным ухудшением прогноза, тогда как применение ЭСП ассоциировано с повышенным риском тромботических осложнений и требует соблюдения строгих показаний. В этой связи особую актуальность приобретает использование внутривенных препаратов железа. Они эффективны как при абсолютном, так и при функциональном дефиците железа, позволяют повысить уровень гемоглобина, снизить потребность в трансфузиях и улучшить качество жизни пациентов. Современные исследования подтверждают безопасность и высокую эффективность монотерапии внутривенным железом, в т. ч. препаратами третьего поколения, такими как железа карбоксимальтозат. Коррекция анемии и дефицита железа играет ключевую роль в комплексном лечении онкологических больных, способствуя сохранению периодичности проведения терапии и улучшению ее результатов.

**Ключевые слова:** анемия, онкологические заболевания, внутривенные препараты железа, препараты, стимулирующие эритропоэз, гепсидин, анемия, вызванная химиотерапией, качество жизни

**Для цитирования:** Сакаева ДД. Анемия у пациентов с онкологическими заболеваниями: значение парентеральных препаратов железа. *Медицинский совет*. 2025;19(23):101–112. <https://doi.org/10.21518/ms2025-542>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Anemia in patients with oncological diseases: The role of parenteral iron preparations

Dina D. Sakaeva<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>, [d\\_sakaeva@mail.ru](mailto:d_sakaeva@mail.ru)

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia

<sup>2</sup> Mother and Child Clinical Hospital; 4, Lesnoy Proezd, Ufa, Republic of Bashkortostan, 450071, Russia

## Abstract

This review focuses on the causes, pathogenesis, and potential new treatments for anemia in cancer patients. 61 sources published in Pubmed and other scientific databases have been analysed. Anemia is one of the most common complications in patients with oncological diseases and represents a significant negative prognostic factor affecting quality of life, tolerance of anti-tumor therapy, and overall survival. Its development is driven by multiple pathogenetic mechanisms, including chronic blood loss, metastatic bone involvement, functional iron deficiency due to systemic inflammation, and myelotoxic effects of chemotherapy. Early diagnosis of anemia is particularly important, as its presence may serve as a marker of advanced disease, as seen in colorectal cancer. Traditional correction methods – blood transfusions and erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) – have substantial limitations. Transfusions carry risks of immune reactions, infections, and potentially worse prognosis, while ESA use is associated with an increased risk of thromboembolic complications and requires strict adherence to indications. In this context, intravenous iron preparations have gained particular relevance. They are effective in both absolute and functional iron deficiency, enabling hemoglobin level elevation, reducing transfusion requirements, and improving patients' quality of life. Recent studies confirm the safety and high efficacy of monotherapy with intravenous iron, including third-generation agents such as ferric carboxymaltose. Correcting anemia and iron deficiency plays a pivotal role in comprehensive cancer care, helping to maintain treatment timing and improve therapeutic outcomes.

**Keywords:** anemia, oncological diseases, intravenous iron preparations, erythropoiesis-stimulating agents, hepcidin, chemotherapy-induced anemia, quality of life

**For citation:** Sakaeva DD. Anemia in patients with oncological diseases: The role of parenteral iron preparations. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(23):101–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-542>.

**Conflict of interest:** the author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Анемия – широко распространенное осложнение у пациентов с онкологическими заболеваниями, являющееся негативным прогностическим фактором, как напрямую, так и косвенно влияющим на качество жизни, ее продолжительность, а также переносимость лечения. Своевременная диагностика и коррекция этого состояния помогает сохранять тайминг терапии и повысить ее эффективность, улучшить переносимость и чувствительность к противоопухолевой лекарственной терапии, а также повысить приверженность к терапии ввиду снижения частоты развития депрессий [1]. Анемический синдром при злокачественных новообразованиях характеризуется полиморфной клинической картиной, которая определяется степенью тяжести и кинетикой развития патологического процесса. Клиническая манифестация анемии включает широкий спектр симптомов, варьирующих от малоспецифических до жизнеугрожающих состояний. Самый тяжелый – астения, проявляющаяся выраженной утомляемостью, снижением толерантности к физическим нагрузкам и общей слабостью [2, 3], на втором месте когнитивные нарушения, включающие снижение интеллектуальных способностей, расстройства внимания, дезориентацию и депрессивные состояния, особенно выраженные в гериатрической популяции. Возможны гастроинтестинальные расстройства, проявляющиеся тошнотой и анорексией, что усугубляет нутритивный статус пациента, респираторные нарушения характеризуются развитием одышки при минимальной физической нагрузке, кардиальные проявления включают синкопальные состояния и постуральные нарушения, особенно у пациентов с коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы, органов дыхания и почек. Качество жизни пациентов претерпевает существенные изменения уже при умеренном снижении уровня гемоглобина в диапазоне 11,5–10,0 г/дл, что соответствует легкой степени анемии. Примечательно, что данный показатель часто недооценивается медицинским персоналом, несмотря на значительное влияние на повседневную активность пациентов. Диагностическое значение симптомов анемии нередко приобретает первостепенное значение, выступая первым клиническим маркером латентно протекающих новообразований. Особенно ярко данная закономерность прослеживается при колоректальном раке, где анемический синдром может предшествовать манифестации основной патологии [4].

Тяжесть симптомов определяется скоростью развития анемии, типом анемии, видом рака и исходным состоянием сердца/легких [5]. Острая анемия дает яркие симптомы, хроническая – позволяет адаптироваться через рост коронарного потока, сердечного выброса, изменения вязкости крови и кислородного гомеостаза [6].

К сожалению, не все специалисты регулярно проверяют, измеряют или фиксируют признаки анемии. Нет единого стандарта для ее диагностики и оценки степени. Отсутствие унифицированных подходов к объективной оценке затрудняет анализ этого состояния.

Для градации тяжести анемии используется шкала Национального института рака [7]:

- Степень 0 = в пределах нормы = гемоглобин 12–16 г/дл – для женщин и 14–18 г/дл для мужчин.
- Степень 1 = легкая = 10–12 г/дл – для женщин и 10–14 г/дл – для мужчин.
- Степень 2 = умеренная = 8–10 г/дл
- Степень 3 = тяжелая = 6,5–8 г/дл
- Степень 4 = жизнеугрожающая = <6,5 г/дл
- Степень 5 = смерть.

## ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

С целью проспективной оценки частоты возникновения и коррекции анемии в 2001–2002 гг. в 34 странах Европы в течение 6 мес. был проведен анализ данных 15 тыс. пациентов с солидными и гематологическими опухолями (European Cancer Anemia Survey (ECAS)). Анемию (гемоглобин ниже 12 г/дл) выявили у около 39% на старте, а за полгода наблюдения (в процессе лечения) ее частота выросла до 67% [8]. В основном это была умеренная форма (гемоглобин свыше 10 г/дл по стандартам National Comprehensive Cancer Network [9]), но у 10% изначально и у почти 40% позже уровень опускался ниже 10 г/дл. В обзоре 2004 г. указывалась вариабельность встречаемости анемии при раке (от 30 до 90%) частично из-за разных критериев диагностики (гемоглобин менее 9 или 11 г/дл) [10].

Развитие анемии достаточно часто обуславливается хронической кровопотерей, нутритивной недостаточностью, пожилым возрастом, поражением костного мозга вследствие метастатического поражения или впоследствии – лучевой терапией (ЛТ) на большую площадь костей скелета. Анемия чаще развивается при рецидивах опухолей, во время противоопухолевой терапии, а также при определенных формах злокачественных опухолей, например при колоректальном раке анемия наблюдалась у 21% пациентов со стадиями 0–1, у 39% – со стадией 2, у 44% – со стадией 3 и у 66% – со стадией 4 [11].

Анемия, вызванная химиотерапией (ABX), демонстрирует значительную гетерогенность в зависимости от гистологического типа и локализации злокачественного процесса. Данная патология существенно чаще встречается при гематологических новообразованиях, особенно при заболеваниях миелоидного ряда, по сравнению

с солидными опухолями. Эпидемиологический анализ демонстрирует превалирование анемических состояний при определенных нозологических формах. Наибольшая частота развития анемии регистрируется при лимфопролиферативных заболеваниях, раке легкого, в онкогинекологии, при новообразованиях мочеполовой системы, а также при опухолях желудочно-кишечного тракта [4]. При этом потребность в гемотранфузионной поддержке достигает 50–60% случаев среди пациентов с данными локализациями опухолевого процесса [12].

Несмотря на то что в настоящее время широко применяются таргетные препараты и чекпойнт-ингибиторы, химиотерапия (ХТ) не теряет своей актуальности. У получающих ее пациентов анемия – одно из наиболее частых побочных действий [13]. Помимо подавления функций костного мозга, химиотерапия может вызывать другие проблемы, ограничивающие производство эритроцитов: почечные нарушения с дефицитом эритропоэтина, метастазы в костный мозг, авитаминоз и главное – функциональный дефицит железа [13]. Этот тип анемии также называют анемией хронических болезней или воспаления. Анемия, вызванная химиотерапией, представляет собой значимое осложнение лечения, которое способно существенно повлиять на процесс противоопухолевой терапии. Данное состояние может привести к вынужденной приостановке лечебных мероприятий или необходимости их модификации, что негативно сказывается на эффективности всего курса лечения. Кроме того, анемия, индуцированная химиотерапией, оказывает выраженное негативное влияние на самочувствие пациента и его функциональный статус [14].

## АНЕМИЯ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Прогнозирование развития анемии, вызванной химиотерапией, и потребности в гемотранфузиях базируются на комплексном анализе ряда прогностических факторов и биомаркеров. К ключевым предикторам относятся: фармакодинамический ответ на терапию препаратами железа, который служит важным индикатором вероятного развития анемии [13], гериатрический статус пациента, где пожилой возраст выступает независимым фактором риска усугубления анемического синдрома [12], метастатическая нагрузка, включая наличие диссеминированных очагов опухолевого роста, существенно влияющая на тяжесть анемии [12], динамика гематологических показателей в начальном периоде терапии, особенно снижение уровня гемоглобина в первый месяц лечения, нозологическая форма злокачественного новообразования и продолжительность курса химиотерапевтического воздействия [15]. Особого внимания заслуживает факт, что у пациентов с распространенными стадиями опухолевого процесса наблюдается более тяжелое течение анемического синдрома с самого начала заболевания, что коррелирует с ухудшением показателей общей выживаемости [16]. Степень тяжести анемии углубляется по мере увеличения количества проведенных циклов химиотерапии, причем данная тенденция сохраняется даже на фоне

проведения гемотранфузионной терапии. Данный феномен свидетельствует об ограниченной терапевтической эффективности трансфузионной поддержки в долгосрочной перспективе [15].

Так, в 2005 г. была опубликована система оценки риска развития анемии у пациенток с раком молочной железы [17], получающих адъювантную химиотерапию. Модель основана на многомерной логистической регрессии и включает следующие факторы:

- исходный уровень гемоглобина;
- количество тромбоцитов ( $\leq 200 \times 10^9/\text{л}$  до начала химиотерапии);
- возраст  $\geq 65$  лет; тип адъювантной химиотерапии;
- использование профилактических антибиотиков.

Однако дальнейшего развития работа не получила.

ABX является одним из наиболее значимых гематологических осложнений при проведении противоопухолевой терапии, особенно при использовании препаратов платины [18, 19]. Факторы риска: раннее снижение гемоглобина в дебюте химиотерапевтического лечения, кумулятивная дозовая нагрузка, пожилой возраст, отсутствие отклика на терапию и остаточная платина в крови [15, 20]. Механизмы включают подавление предшественников эритроцитов в костном мозге, нефротоксический эффект с нарушением синтеза эндогенного эритропоэтина [21, 22]. Дефицит эритропоэтина, вызванный цисплатином, можно корректировать рекомбинантными эритропоэтинами [23]. Важно отметить, что гематотоксический потенциал характерен не только для препаратов платины. Значительное подавление гемопоэза наблюдается при применении antimикротубулярных, биологических препаратов, камптотецинов [24, 25], PARP-ингибиторов [26], описаны случаи аутоиммунной гемолитической анемии, связанной с применением ингибиторов контрольных точек [27], развитие анемии любой степени тяжести характерно и для новой группы – конъюгатов [28], а также на фоне проводимой CAR-T-терапии [29].

Исходная анемия до начала противоопухолевой терапии является значимым предиктором ABX. Клинико-статистические исследования демонстрируют четкую корреляционную зависимость между предоперационным уровнем гемоглобина и вероятностью развития анемического синдрома в ходе лечения – уровень гемоглобина на момент начала химиотерапии выступает независимым фактором риска развития трансфузионной зависимости. Пациенты с исходным уровнем гемоглобина менее 11 г/дл демонстрируют достоверно более высокую потребность в гемотранфузионной поддержке по сравнению с пациентами, имеющими нормальные показатели гемоглобина [12, 30].

Патогенез анемии при онкологических заболеваниях характеризуется многогранностью и динамичностью, проявляясь различной степенью выраженности даже у одного пациента в процессе противоопухолевого лечения [13]. Этиологическими аспектами анемического синдрома являются трофологическая недостаточность и нарушения всасывания питательных веществ, приводящие к дефициту эссенциальных микроэлементов (железа), витаминов

группы В (особенно В12) и фолатов, геморрагические осложнения, обусловленные как прямым воздействием опухоли, так и ятрогенными факторами, воспалительный процесс, сопровождающийся активацией провоспалительных цитокинов и нарушением эритропоэза, метастатическое поражение костного мозга с нарушением гемопоэза, миелотоксическое действие противоопухолевой терапии, угнетающее кроветворную функцию или приводящее к развитию гемолиза [30].

Редкие патогенетические варианты анемии включают гемофагоцитарный синдром, гиперспленизм с усиленным разрушением форменных элементов крови. Важно отметить, что у конкретного пациента может наблюдаться сочетание нескольких патогенетических механизмов, что определяет тяжесть анемического синдрома и сложность его коррекции. Клиническая картина и выраженность анемии могут существенно изменяться в динамике заболевания (рис. 1).

Этиопатогенетические особенности анемии при различных локализациях злокачественных новообразований демонстрируют существенную гетерогенность. Клиническая значимость отдельных патогенетических механизмов варьирует в зависимости от гистологического типа и локализации опухоли. Так, при опухолях желудочно-кишечного тракта,

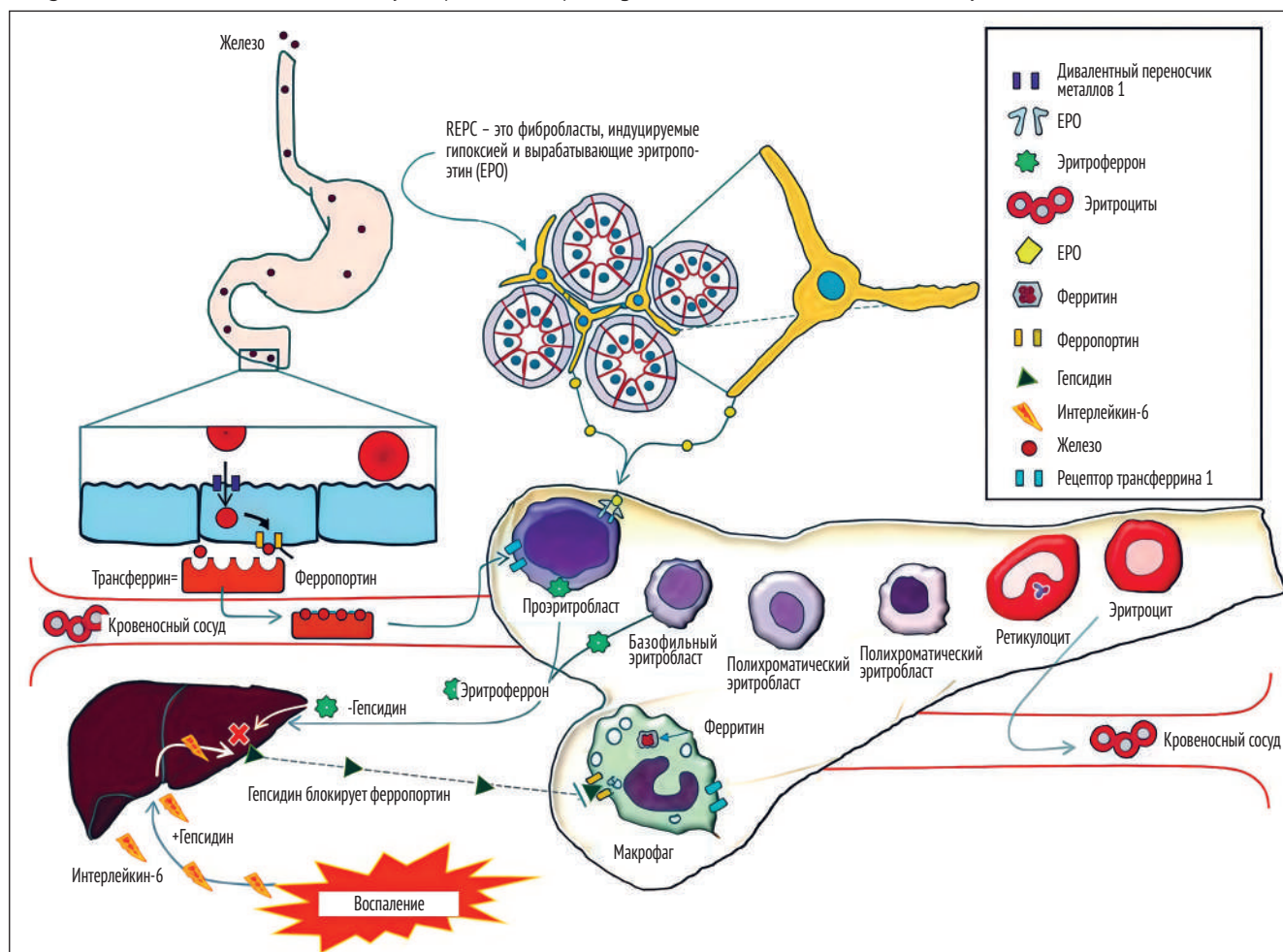
а также урогенитальных и гинекологических новообразованиях ведущими патогенетическими факторами выступают хроническая кровопотеря, обусловленная прямым воздействием опухоли на сосудистую стенку, дефицит железа вследствие кровопотери и нарушения его всасывания. При раке молочной железы и злокачественных новообразованиях предстательной железы преобладающим механизмом развития анемии является метастатическое поражение костного мозга с последующим нарушением гемопоэза [23].

Дополнительными патогенетическими факторами выступают снижение синтеза эритропоэтина, обусловленное почечной дисфункцией различного генеза или вследствие нарушения чувствительности костного мозга к эритропоэтину [31].

Анемия выступает значимым независимым фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с онкологическими заболеваниями. Метаанализ 60 исследований, оценивающих выживаемость онкологических больных, продемонстрировал статистически достоверное повышение риска летального исхода на 65% у пациентов с анемией по сравнению с лицами, не имеющими данного осложнения [3]. Риск смертности демонстрирует гетерогенность в зависимости от локализации опухолевого процесса: минимальный (19%) – у пациентов с новообразованиями

● **Рисунок 1.** Нормальный метаболизм железа, эритропоэз и патогенез функционального дефицита железа

● **Figure 1.** Normal iron metabolism, erythropoiesis and pathogenesis of functional iron deficiency





легких, максимальный (~75%) – у больных с лимфомой и злокачественными опухолями головы и шеи. Негативное влияние анемии на прогноз заболевания обусловлено нарушением своевременности и полноты проведения противоопухолевой терапии, снижением эффективности химио- и лучевой терапии из-за недостаточной оксигенации тканей, формированием внутриопухолевой гипоксии с активацией гипоксия-индуцируемых факторов (HIF/ИГФ).

Гипоксия-индуцируемые факторы играют ключевую роль в патогенезе опухолевого роста, поскольку регулируют экспрессию генов, ответственных за ангиогенез, способствуют уклонению опухоли от иммунного ответа, участвуют в метаболической адаптации злокачественных клеток, могут формировать резистентность к химио- и лучевой терапии [32–34].

В современной онкологической практике особое внимание уделяется коррекции анемии, поскольку данное состояние существенно влияет на качество жизни пациентов, динамику заболевания и общую выживаемость. Многочисленные клинические исследования подтверждают, что целенаправленная терапия анемии у онкологических больных приводит к значительному улучшению их качества жизни [35], причем наиболее выраженные положительные изменения отмечают у пациентов с анемией легкой и средней степени тяжести.

Патогенетические механизмы функционального дефицита железа при онкологических заболеваниях остаются предметом интенсивных исследований, несмотря на значительные достижения в данной области [36]. Ключевыми клеточными компонентами, участвующими в метаболизме железа, являются энтероциты – клетки, обеспечивающие абсорбцию железа из алиментарных источников и пероральных лекарственных форм, и макрофаги ретикулоэндотелиальной системы в костном мозге – клетки, ответственные за мобилизацию депонированного железа для процессов эритропоэза. Белковая регуляция метаболизма железа осуществляется посредством взаимодействия ферропортина – транспортного белка, обеспечивающего экспорт железа из клеток в системное кровообращение, и гепсидина – пептидного гормона, выступающего в роли основного регулятора активности ферропортина и системного гомеостаза железа.

На рис. 1 показан нормальный обмен железа, эритропоэз и изменения при воспалении (при опухолях), приводящие к функциональному дефициту. Указаны лиганды, рецепторы, пути сигналов и гормоны.

В нормальных условиях, при низком уровне гепсидина и отсутствии воспаления железо из пищи или пероральных препаратов активно всасывается энтероцитами проксимального отдела тонкой кишки. Далее оно выводится через ферропортин в кровь, где связывается с трансферрином и транспортируется в эритробласты, макрофаги костного мозга и другие ткани (например, мозг) [36].

Железо всасывается двумя путями.

1. Негемовый путь: трехвалентное  $\text{Fe}^{3+}$  сначала восстанавливается дуоденальным цитохромом В (DcytB) до  $\text{Fe}^{2+}$ . Транспортёр DMT1 переносит  $\text{Fe}^{2+}$  в энтероцит, где железо либо депонируется в виде ферритина, либо экспортируется через ферропортин. Перед выходом в кровоток  $\text{Fe}^{2+}$  снова окисляется до  $\text{Fe}^{3+}$  гепсидином или церулоплазмином.

2. Гемовый путь: гем транспортируется внутрь клетки белком HCP1. Внутри энтероцита гем либо выводится через FLVCR1, либо расщепляется гемоксигеназой (HO) с образованием  $\text{Fe}^{2+}$ , который затем также экспортируется через ферропортин.

Ключевой регулятор – гепсидин, пептидный гормон печени. Он контролирует ферропортин: высокий уровень гепсидина вызывает его эндоцитоз и деградацию, блокируя выход железа из клеток.

Изменения уровня гепсидина в организме могут осуществляться при повышении уровня железа путем активации рецепторов трансферрина и BMP6, что стимулирует выработку гепсидина через активацию белков SMAD. При воспалительных процессах, зачастую встречающихся при онкологических заболеваниях, происходит повышение интерлейкина-6 (IL-6), который активирует каскад JAK/STAT, увеличивая синтез гепсидина. При усиленной потребности в железе для синтеза новых эритроцитов (например, после кровопотери или при лечении эритропоэтином) выработка гепсидина подавляется через действие гормона эритроферона (ERFE) [36]. Эритроферон секретируется эритробластами в ответ на повышение уровня эритропоэтина. Он взаимодействует с рецепторами на гепатоцитах, изменяя их конформацию и снижая чувствительность к сигналам, стимулирующим синтез гепсидина. Это приводит к повышению концентрации плазменного железа, необходимого для активно делящихся эритроидных клеток [37]. Подобно ERFE, подавляет синтез гепсидина цитокин GDF-15 (фактор дифференцировки роста 15). В норме синтезируется в низкой концентрации во многих тканях, сверхэкспрессия фиксируется как защитная реакция на воспаление [38]. Установлено, что GDF-15 активно синтезируется как опухоль-ассоциированными макрофагами, так непосредственно клетками опухоли, ассоциируясь с неблагоприятным прогнозом [39].

При воспалении, особенно при онкологических заболеваниях, уровень гепсидина возрастает, что приводит к ингибированию транспорта железа через ферропортин в энтероцитах и макрофагах. Это вызывает секвестрацию железа внутри клеток, снижая его доступность для эритропоэза даже при нормальных запасах в организме (функциональный дефицит железа).

Важно отметить, что при повышенном гепсидине пероральные препараты железа могут быть неэффективны из-за внутриклеточной секвестрации, в то время как внутривенные формы обеспечивают более эффективное восполнение дефицита. Дисбаланс гепсидина может приводить к различным патологиям – от железодефицитных состояний до перегрузки железом.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ

Коррекция анемии у онкологических пациентов представляет собой сложную клиническую задачу, требующую привлечения специалистов различных профилей. Основной принцип лечения заключается в комплексном

воздействию на первопричину состояния (при наличии такой возможности) и в восстановлении нормального уровня гемоглобина.

Результаты исследования ECAS демонстрируют существенную проблему недостаточной терапии анемии в онкологической практике: лечение получали менее 40% нуждающихся пациентов. При этом основными методами коррекции являлись применение препаратов, стимулирующих эритропоэз (ЭСП), а также проведение гемотрансфузий [5].

Несмотря на высокую эффективность гемотрансфузий в быстром повышении уровня гемоглобина у пациентов, данная процедура сопряжена с определенными рисками. Статистические данные свидетельствуют о развитии нежелательных реакций у 1–3% пациентов после переливания эритроцитарных компонентов крови [40].

К наиболее серьезным осложнениям относятся тромботические осложнения, инфекционные поражения, различные иммунологические нарушения, острое повреждение легочной ткани, ассоциированное с трансфузией, неиммунные гемолитические реакции, гемолиз вследствие переливания несовместимых эритроцитов или плазмы, а также развитие аллергических реакций и формирование антител к лейкоцитарным антигенам человека.

Кроме того, увеличение количества эритроцитов в крови может вызывать серьезные гемодинамические нарушения, включая развитие артериальной гипертензии, циркуляторную перегрузку и ухудшение микроциркуляции в жизненно важных органах – почках и головном мозге [21].

Особую озабоченность вызывает тот факт, что частота и тяжесть осложнений напрямую коррелирует с количеством проведенных трансфузий. При увеличении числа и частоты гемотрансфузий существенно возрастает риск развития инфекционных осложнений, аллергических реакций и тяжелых трансфузионных реакций [41], что требует тщательного взвешивания показаний к проведению данной процедуры и поиска альтернативных методов коррекции анемии.

Эритроцитарные компоненты крови, полученные от доноров, подлежат хранению сроком до 42 дней. Однако с течением времени происходит постепенное ухудшение их качественных характеристик. Длительное хранение сопровождается значительными изменениями в метаболизме эритроцитов, их морфологических и реологических свойствах. При этом отмечается уменьшение содержания углеводов, липидов и белков в клеточных мембранах, а также происходят нарушения в процессах секреции, адгезии и транспорта кислорода [42]. Исследования на моделях аденокарциномы поджелудочной железы *in vitro* показали интересную закономерность: существует прямая зависимость между продолжительностью хранения эритроцитарных компонентов и прогрессированием, а также миграцией злокачественных клеток [43]. Значительная часть иммунологических и инфекционных осложнений, связанных с гемотрансфузией, обусловлена попаданием донорских лейкоцитов в организм реципиента. Примечательно, что даже вирусные инфекции, способные

передаваться при переливании крови (в частности, вирус гепатита В), используют донорские лейкоциты как основной путь инфицирования организма реципиента [21].

Дополнительно следует учитывать, что применение эритроцитарных препаратов может негативно влиять на эффективность проводимой химиотерапии, что необходимо принимать во внимание при планировании комплексного лечения онкологических пациентов.

У онкологических пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, установлена четкая корреляция между проведением гемотрансфузий и увеличением риска неблагоприятных клинических исходов. Проведенные исследования и метаанализы убедительно демонстрируют, что трансфузии в периоперационном периоде ассоциируются с повышением вероятности летального исхода, развития осложнений и рецидива опухолевого процесса [44]. Систематический анализ данных показал перспективность более консервативного подхода к назначению гемотрансфузий в онкохирургической практике. Применение строгих критериев для переливания крови, например установление пороговых значений гемоглобина на уровне 7–8 г/дл как показателя, требующего трансфузии, позволяет существенно сократить использование компонентов крови без негативного влияния на показатели выживаемости и частоту послеоперационных осложнений [36].

Рекомбинантный человеческий эритропоэтин стал значимой альтернативой гемотрансфузиям в терапии анемии после его разработки в 1990-х годах. Ранние клинические исследования [45, 46] продемонстрировали, что применение эритропоэтинов позволяет снизить потребность в переливаниях крови у онкологических пациентов, уменьшить выраженность симптомов анемии, улучшить качество жизни больных [46].

Однако в конце 2000-х годов появились серьезные опасения относительно безопасности использования эритропоэтинов в онкологии. Проведенный метаанализ выявил повышенные риски развития венозных тромбозов, увеличения смертности, особенно при достижении целевого уровня гемоглобина выше 12 г/дл.

Особую настороженность вызвали случаи применения препаратов вне утвержденных показаний [47], например, у пациентов, получающих только лучевую терапию, у больных без противоопухолевого лечения.

Долгое время обсуждалась потенциальная способность эритропоэтинов стимулировать рост опухоли через активацию эритропоэтин-рецепторов на поверхности опухолевых клеток. Однако проведенные исследования не смогли однозначно доказать их прямое влияние на прогрессирование опухолевого процесса [47].

В последующих исследованиях были получены обнадеживающие результаты при соблюдении двух условий:

1. Использование эритропоэтинов только у пациентов на химиотерапии.
2. Поддержание более низких целевых уровней гемоглобина [46, 47].

На сегодняшний день сформировался четкий консенсус: эритропоэтины не рекомендуются онкологическим пациентам с анемией без проведения химиотерапии

(исключение – миелодиспластические синдромы низкого риска) [48]. При этом сохраняются разногласия относительно применения эритропоэтинов у пациентов, получающих химиотерапию с целью радикального лечения.

В современных условиях, когда становятся очевидными ограничения и потенциальные опасности как гемотрансфузий, так и препаратов, стимулирующих эритропоэз, особое внимание уделяется альтернативным методам коррекции анемии у онкологических пациентов.

С учетом знаний патофизиологии обмена железа, специфики развития анемии при онкологических заболеваниях, а также для минимизации рисков, связанных с другими методами лечения, внутривенные препараты железа представляют собой более перспективное направление терапии (табл. 1).

К 2023 г. накоплен значительный опыт клинического изучения различных подходов к лечению анемии у пациентов с АВХ. В научной литературе представлено десять исследований, в которых проводилось сравнительное изучение двух терапевтических стратегий – комбинированного применения внутривенных препаратов железа совместно с препаратами, стимулирующими эритропоэз (ЭСП), и монотерапии препаратами ЭСП. В табл. 2 систематизированы ключевые результаты этих исследований.

Клинические исследования убедительно демонстрируют высокую эффективность внутривенных препаратов железа при лечении различных форм анемии. Примечательно, что положительный эффект терапии не зависит от исходных показателей сывороточного железа, что значительно расширяет возможности ее применения в клинической практике.

Многочисленные исследования подтвердили результативность монотерапии внутривенными препаратами железа. Такой подход позволяет достигать нескольких важных терапевтических целей: способствует повышению уровня гемоглобина, существенно снижает необходимость в переливаниях крови и улучшает общие показатели крови пациентов. Важным преимуществом данного метода лечения является его универсальность. Терапия эффективна как при абсолютном, так и при функциональном дефиците железа, независимо от онкологического статуса

пациента, типа проводимой противоопухолевой терапии (будь то химиотерапия, биологическая или гормональная терапия) и исходного уровня гемоглобина.

Благодаря этим особенностям монотерапия внутривенными препаратами железа оказывается применимой для значительно более широкого круга пациентов по сравнению с комбинированным лечением, включающим препараты, стимулирующие эритропоэз, или терапией только этими препаратами. Это существенно расширяет возможности персонализированного подхода в лечении анемии у онкологических больных.

Таким образом, монотерапия внутривенными препаратами железа оказывается применимой для более широкого круга пациентов по сравнению с комбинированным лечением (сочетание с ЭСП) или монотерапией только ЭСП, что расширяет возможности персонализированного подхода в лечении анемии у онкологических больных.

Дефицит железа можно рассматривать как состояние, диагностируемое по результатам оценки целого спектра лабораторных показателей обмена железа (рис. 2).

В современной клинической практике выбор терапевтической стратегии при анемии зависит от состояния запасов железа в организме пациента. При выраженном абсолютном дефиците железа, характеризующемся низкими показателями (ферритин менее 30 нг/мл или насыщение трансферрина менее 20%), оптимальным выбором является монотерапия препаратами железа для внутривенного введения. В противоположном случае, когда запасы железа полностью восполнены (ферритин достигает 800 нг/мл при насыщении трансферрина 50%), наиболее эффективным подходом становится монотерапия препаратами, стимулирующими эритропоэз (ЭСП), при условии соответствия пациента необходимым критериям.

Особого внимания заслуживает промежуточная ситуация, характерная для функционального дефицита железа, когда показатели ферритина находятся в диапазоне 30–800 нг/мл, а насыщение трансферрина составляет 20–50%. В этом случае клиницисты располагают двумя обоснованными вариантами лечения – монотерапия внутривенными препаратами железа или комбинированная терапия с использованием внутривенных препаратов

● **Таблица 1.** Внутривенные препараты железа, изученные в клинических исследованиях по лечению анемии, вызванной химиотерапией

● **Table 1.** Intravenous iron preparations investigated in clinical trials for chemotherapy-induced anemia

Препарат	Торговое название	Доза, мг	Инфузия	
			Время, мин	Кратность
LMW iron dextran	INFeD®	100–2,000	60–240	Однократные или разделенные дозы с достижением 1–2 г
Железа сахароза	Venofer®	200–300	5–60	Разделенные дозы с достижением 1 г
Железа глюконат	Ferrlecit®	125	60	Разделенные дозы с достижением 1 г
Железа карбоксимальтозат	Ferinject®	750	7,5–15	Однократная инфузия
Ферумокситол	Feraheme®	510	≥15	Две дозы в течение 1 нед.
Железа изомальтозид	Monofer®	500–1,000	2–15	Однократные или разделенные дозы с достижением 1–2 г

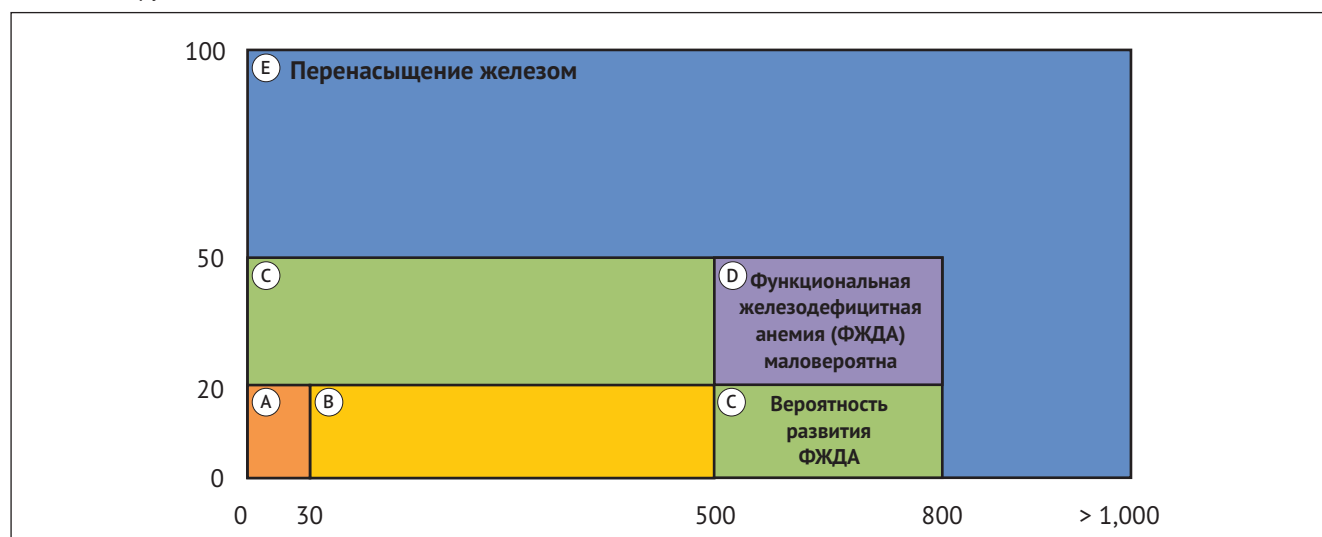
● **Таблица 2.** Резюме клинических исследований по лечению анемии, вызванной химиотерапией, с использованием внутривенных препаратов железа в сочетании с препаратами, стимулирующими эритропоэз

● **Table 2.** Summary of clinical trials for chemotherapy-induced anemia treated with intravenous iron preparations combined with erythropoiesis-stimulating agents

В/в препарат железа	Пациенты, n	ЭСП	Результаты
НМ железа декстран	157	Эпоэтин альфа	Комбинация с в/в препаратом железа превосходила монотерапию ЭСП или с пероральным железом по повышению Hb и снижению трансфузий
Железа сахарат	67	Эпоэтин альфа	В/в препарат железа усиливал ответ на ЭСП и делал возможным применение более низких доз ЭСП
Железа глюконат	187	Эпоэтин бета	Комбинация с в/в препаратом железа превосходила монотерапию ЭСП или с пероральным железом по повышению Hb и снижению трансфузий
Железа глюконат/железа сахарат	396	Дарбэпоэтин альфа	В/в препарат железа усиливал ответ на ЭСП и снижал частоту трансфузий
Железа глюконат	149	Дарбэпоэтин альфа	В/в препарат железа усиливал ответ на ЭСП
НМ железа декстран	238	Дарбэпоэтин	В/в препарат железа усиливал ответ на ЭСП
Железа сахарат	148	Эпоэтин бета	Эффективность ЭСП + в/в препарат железа сопоставима с эффективностью комбинации с пероральным лактоферрином
Железа сахарат	375	ЭСП без конкретного наименования	Комбинация с в/в препаратом железа превосходила монотерапию ЭСП
Железа глюконат	502	Дарбэпоэтин альфа	Комбинация с в/в препаратом железа превосходила монотерапию ЭСП или с пероральным железом по повышению Hb и снижению трансфузий
Железа карбоксимальтозат	73	Не указано	В/в препарат железа усиливал ответ на ЭСП
Железа сахарат	90	ЭСП без конкретного наименования	Комбинация с в/в препаратом железа превосходила монотерапию ЭСП или с пероральным железом по повышению Hb

● **Рисунок 2.** Взаимосвязь между насыщением трансферрина железом (НТЖ), ферритином, запасами железа и вероятностью ответа со стороны показателя уровня гемоглобина на терапию препаратом железа

● **Figure 2.** Relationship between transferrin saturation (TSAT), ferritin, iron stores, and the probability of hemoglobin response to iron therapy



Примечание: а – анемия с абсолютным дефицитом железа (ААДЖ); очень хорошо реагирует на пероральные или внутривенные препараты железа. Этим пациентам не следует назначать ЭСП пока не будут восстановлены запасы железа; б – анемия при функциональном дефиците железа (АФДЖ); несмотря на то что у этих пациентов имеются нормальные запасы железа, у них регистрируется низкий показатель НТЖ, что указывает на железодефицитный эритропоэз. Эти пациенты, скорее всего, не будут реагировать на терапию пероральным препаратом железа, но должны реагировать на внутривенные препараты железа. ЭСП не следует использовать у этой категории пациентов, пока не будут достигнуты нормальные значения НТЖ; с – две группы пациентов, у которых может иметь место ФДЖ: пациенты с повышенным уровнем ферритина, но низкими значениями НТЖ (с1), и пациенты с нормальными значениями НТЖ, но низкими уровнями ферритина (с2).

железа в сочетании с ЭСП. Важно отметить, что некоторые пациенты и врачи могут предпочесть избегать применения ЭСП из-за описанных ранее ограничений и потенциальных рисков, связанных с этой терапией. В таких

ситуациях рациональным выбором становится монотерапия внутривенными препаратами железа, что позволяет достичь поставленных терапевтических целей с учетом индивидуальных предпочтений и рисков.



Также в соответствии с руководящими принципами NCCN в качестве подходящего метода доступен и рекомендован и третий вариант терапии – трансфузия эритроцитарных сред (табл. 3).

В современной медицинской практике накапливается все больше подтверждений высокой эффективности моно-терапии с применением внутривенных препаратов железа, особенно это касается новейших разработок третьего поколения [49]. Значительный прогресс в этой области продемонстрировали исследования на пациентках с онко-некологическими заболеваниями. В ходе трех клинических испытаний, где участницы проходили химиолучевую терапию, было зафиксировано существенное снижение потребности в переливаниях крови после введения внутривенного препарата железа на основе сахарозы [50–52].

Значимые результаты были получены в ходе масштабного обсервационного исследования с использованием железа карбоксимальтозата (ЖКМ) – современного препарата, представляющего собой соединение трехвалентного железа с углеводным лигандом [53]. В исследовании приняли участие более 600 пациентов с различными злокачественными новообразованиями и анемией, связанной как с самим онкологическим заболеванием, так и с проводимой химиотерапией.

Исследование продемонстрировало сопоставимую эффективность монотерапии внутривенными препаратами

железа и комбинированной терапии с добавлением препаратов, стимулирующих эритропоэз.

Особенно выраженный терапевтический эффект наблюдался у пациентов с исходным уровнем гемоглобина менее 10 г/дл, уровнем ферритина в сыворотке ниже 100 нг/мл. Примечательно, что положительный ответ на терапию ЖКМ был зафиксирован даже у пациентов с относительно высокими показателями ферритина (до 500 нг/мл) при условии сниженного насыщения трансферина. Этот факт подтверждает возможность эффективного применения внутривенных препаратов железа у онкологических больных даже при наличии функционального дефицита железа.

В ходе научного исследования была проведена оценка эффективности терапии железа карбоксимальтозатом (ЖКМ) без применения препаратов, стимулирующих эритропоэз (ЭПС), у пациентов с лимфомой и функциональным дефицитом железа (ФДЖ).

Критерием установки ФДЖ стал уровень насыщения трансферина железом (НТЖ) не более 20% и концентрация ферритина в сыворотке крови выше 40 нг/мл для мужчин и выше 30 нг/мл – для женщин. Исследование носило проспективный рандомизированный контролируемый характер. Его результаты показали значительное преимущество терапии ЖКМ: к 8-й нед. наблюдения в группе получавших препарат пациентов зафиксировано

● **Таблица 3.** Средства терапии при анемии, вызванной химиотерапией

● **Table 3.** Types of treatments for chemotherapy-induced anemia

Лечение	Показания	Преимущества	Недостатки/нежелательные явления
Трансфузия эритроцитарных препаратов	<ul style="list-style-type: none"> <li>Симптоматическая АВХ</li> <li>Рассматривать при Hb &lt; 8 г/дл</li> <li>Учитывать сопутствующие заболевания</li> <li>Стратегия трансфузии одной единицы препарата с постепенным титрованием до разрешения симптоматики</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Быстрое улучшение показателя уровня гемоглобина</li> <li>Быстрое улучшение симптоматики анемии</li> <li>Улучшение качества жизни</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Передача возбудителей</li> <li>Трансфузионные реакции</li> <li>Аллоиммунизация</li> <li>Повышенный риск тромбозов</li> <li>ТАСО</li> <li>Может повлиять на прогрессирование заболевания</li> <li>Перегрузка железом</li> </ul>
Введение ЭСП	<ul style="list-style-type: none"> <li>Симптоматическая АВХ</li> <li>Рассматривать при Hb ≤ 10 г/дл</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение потребности в эритроцитарных препаратах</li> <li>Снижение тяжести и длительности АВХ</li> <li>Улучшение качества жизни</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Повышенный риск тромбозов</li> <li>Осложнения, связанные с повышенной вязкостью</li> <li>Артериальная гипертензия</li> <li>Судороги</li> <li>Изолированная эритроцитарная аплазия</li> <li>Медленно улучшает показатель уровня гемоглобина</li> </ul>
Применение внутривенных препаратов железа	<ul style="list-style-type: none"> <li>Абсолютный дефицит железа (НТЖ &lt; 20%, ферритин &lt; 30 нг/мл)</li> <li>Функциональный дефицит железа (НТЖ &lt; 50%, ферритин 30–500 нг/мл)</li> <li>Рассмотреть возможность применения при Hb ≤ 11 или при снижении на ≥ 2 г/дл от исходного уровня ≥ 12 г/дл в условиях абсолютного дефицита железа, определенного по уровню сывороточного ферритина &lt; 100 нг/мл</li> <li>Рассмотреть возможность применения до применения ЭСП</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение потребности в эритроцитарных препаратах</li> <li>Способствует оптимальному ответу на ЭСП</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Перегрузка железом</li> <li>Гипертензия</li> <li>Тошнота, рвота, диарея</li> <li>Головная боль</li> <li>Головокружение</li> <li>Одышка</li> <li>Зуд</li> <li>Медленно улучшает показатель уровня гемоглобина</li> </ul>

Примечание: АВХ – анемия, вызванная химиотерапией, ТАСО – трансфузионная циркуляторная перегрузка, Hb – гемоглобин, ЭСП – эритропоэз-стимулирующие препараты, Эр – эритроциты, НТЖ – насыщение трансферина железом.

существенно более высокое увеличение уровня гемоглобина по сравнению с контрольной группой [53].

Монотерапия железа карбоксимальтозатом (ЖКМ) продемонстрировала высокую эффективность в стимуляции гематологического ответа у пациентов со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта [54]. Исследования, проведенные группой ученых под руководством Т. Steinmetz, подтвердили важную прогностическую роль исходного уровня ферритина. Показатель менее 100 нг/мл служит маркером положительного ответа на терапию ЖКМ [55].

Особого внимания заслуживает тот факт, что лечение с использованием ЖКМ не только способствует коррекции анемии, но и значительно улучшает качество жизни пациентов с различными солидными опухолями [55]. Это делает данный метод терапии особенно ценным в комплексном подходе к лечению онкологических больных, позволяя одновременно решать как гематологические, так и общеклинические задачи. Важно отметить, что эффективность терапии ЖКМ не ограничивается только гематологическими показателями, но также положительно влияет на общее самочувствие и качество жизни пациентов, что особенно значимо в условиях онкологического заболевания.

В ретроспективном исследовании эффективности лечения анемии у пациентов, прооперированных в связи с колоректальным раком (КРР), был проведен анализ эффективности применения ЖКМ у пациентов в раннем послеоперационном периоде – в основной группе с применением ЖКМ, а в группе контроля проводилась гемотрансфузия. Результаты исследования показали существенные различия между группами: частота серьезных послеоперационных осложнений (3–5-й степени по Clavien–Dindo) в основной группе составила 4,8% против 14,5% – в контрольной, а послеоперационная летальность в основной группе была значительно ниже – 0,8% против 5,6% – в контрольной группе [56].

Клинические исследования показывают, что пероральные препараты железа значительно уступают внутривенным формам в эффективности лечения анемии у онкологических пациентов [57, 58]. Существует несколько важных причин, объясняющих низкую эффективность пероральной терапии в этой группе больных. Прежде всего, это связано с особенностями состояния самих пациентов – сопутствующее воспаление существенно влияет на усвоение железа при пероральном приеме; наличие проблем с желудочно-кишечным трактом часто встречается у онкологических больных и мешает нормальному всасыванию препаратов; полипрагмазия (прием множества лекарственных средств одновременно) может нарушать абсорбцию железа, а мальабсорбция дополнительно снижает эффективность пероральной терапии. В результате этих факторов пероральные препараты железа не обеспечивают достаточного клинического и гематологического ответа у онкологических пациентов, что делает их менее предпочтительным выбором по сравнению с внутривенными формами терапии.

При выборе метода лечения анемии у онкологических пациентов врачи обязаны подробно информировать их

обо всех доступных вариантах терапии, включая соотношение потенциальных рисков и пользы каждого подхода. Хотя риски терапии препаратами, стимулирующими эритропоэз, хорошо изучены, долгосрочные эффекты внутривенной терапии препаратами железа у онкологических пациентов требуют дополнительного исследования [59].

Экспериментальные данные вызывают определенные опасения относительно влияния нарушения метаболизма железа на развитие некоторых типов злокачественных опухолей. Существует гипотеза о возможном стимулировании опухолевого роста и усилении окислительного стресса. Однако эти выводы ограничены рядом факторов:

- исследования проводились с использованием высоких доз железа
- применялись неклинические пути введения
- использовались нестандартные лекарственные формы.

Современные исследования показывают обнадеживающие результаты. Краткосрочные исследования не выявили усиления прогрессирования опухоли у пациентов, получавших внутривенные препараты железа в сочетании с ЭСП [54]. Проспективное рандомизированное исследование 2015 г. с участием пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями (медиана наблюдения 1,4 года) не обнаружило негативного влияния комбинированной терапии на выживаемость [60]. Позднее проведенное ретроспективное исследование с участием пациентов после операции по поводу колоректального рака (медиана наблюдения 3,9 года) подтвердило, что общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования в группе получавших внутривенное железо (ЖКМ в дозе 1000–2000 мг) не отличались от контрольной группы. Инфекционные риски при применении внутривенных препаратов железа у онкологических пациентов не выявлены. Тем не менее, учитывая роль железа в иммунном ответе и микробной пролиферации, современные рекомендации советуют избегать их применения при подозрении на активную инфекцию [61].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит железа является основной причиной анемии при злокачественных новообразованиях, особенно у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта, на поздних стадиях заболевания, при химиотерапии и в периоперационном периоде. При этом данное состояние часто недооценивается и недостаточно лечится. Грамотная коррекция анемического синдрома не только повышает качество жизни больных, но и создает благоприятные условия для проведения противоопухолевого лечения. Эффективное лечение анемии способствует лучшей переносимости химиотерапевтических препаратов и может оказывать позитивное влияние на исход заболевания. Современные данные подтверждают эффективность внутривенных препаратов железа как в монотерапии, так и в комбинации с ЭСП для улучшения качества жизни и снижения потребности в переливаниях крови.



Поступила / Received 10.10.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 26.11.2025  
Принята в печать / Accepted 03.12.2025

## Список литературы / References

- Ahmed T, Lamoureux-Lamarche C, Berbiche D, Vasiladias HM. The association between anemia and depression in older adults and the role of treating anemia. *Brain Behav*. 2023;13(5):e2973. <https://doi.org/10.1002/brb3.2973>.
- van Eeden R, Rapoport BL. Current trends in the management of anaemia in solid tumours and haematological malignancies. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2016;10(2):189–194. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000209>.
- Harper P, Littlewood T. Anaemia of cancer: impact on patient fatigue and long-term outcome. *Oncology*. 2005;(Suppl. 2):2–7. <https://doi.org/10.1159/000088282>.
- Beale AL, Penney MD, Allison MC. The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2005;7(4):398–402. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2005.00789.x>.
- Ludwig H, Fritz E. Anemia in cancer patients. *Semin Oncol*. 1998;25(Suppl. 7):2–6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9671322>.
- Nakane M. Biological effects of the oxygen molecule in critically ill patients. *J Intensive Care*. 2020;8(1):95. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00505-9>.
- Radziwon P, Krzakowski M, Kalinka-Warzocho E. Anemia in cancer patients-expert group recommendations. *Oncol Clin Pract*. 2017;13(5):202–210.
- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P et al. The European cancer anaemia survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2293–2306. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.06.009>.
- Bryer E, Henry D. Chemotherapy-induced anemia: etiology, pathophysiology, and implications for contemporary practice. *Int J Clin Transfus Med*. 2018;6:21–31.
- Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of cancer-related anemia: A systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116(Suppl. 1):11S–26S. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.006>.
- Gvirtzman R, Livovsky DM, Tahover E, Goldin E, Koslowsky B. Anemia can predict the prognosis of colorectal cancer in the pre-operative stage: a retrospective analysis. *World J Surg Oncol*. 2021;19(1):341. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02452-7>.
- Tas F, Eralp Y, Basaran M, Sakar B, Alici S, Argon A et al. Anemia in oncology practice. *Am J Clin Oncol*. 2002;25(4):371–379. <https://doi.org/10.1097/0000421-200208000-00011>.
- Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol*. 2014;89(2):203–212. <https://doi.org/10.1002/ajh.23611>.
- Langer CJ, Choy H, Glaspy JA, Colowick A. Standards of care for anemia management in oncology. *Cancer*. 2002;95(3):613–623. <https://doi.org/10.1002/cncr.10682>.
- Barrett-Lee PJ, Ludwig H, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, Kosmidis PA et al. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anaemia Survey. *Oncology*. 2006;70(1):34–48. <https://doi.org/10.1159/000091577>.
- Clarke H, Pallister CJ. The impact of anaemia on outcome in cancer. *Clin Lab Haematol*. 2005;27(1):1–13. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2257.2004.00664.x>.
- Bohlus J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer – meta-analysis based on individual patient data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD007303. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007303.pub2>.
- Dranitsaris G, Clemons M, Greci P, Conner P, Atkins M, Shah N et al. Chemotherapy-induced anaemia during adjuvant treatment for breast cancer: development of a prediction model. *Lancet Oncol*. 2005;6(11):856–863. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70379-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70379-8).
- Bamias A, Aravantinos G, Kalofonos C, Timotheadou N, Siafaka V, Vlahou I et al. Prevention of anemia in patients with solid tumors receiving platinum-based chemotherapy by recombinant human erythropoietin (rHuEpo): a prospective, open label, randomized trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Oncology*. 2003;64(2):102–110. <https://doi.org/10.1159/000068578>.
- Li WH, Zhang JY, Liu WH, Chen XX. Role of the initial degree of anaemia and treatment model in the prognosis of gastric cancer patients treated by chemotherapy: a retrospective analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):414. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06881-7>.
- Pivot X, Guardiola E, Etienne M, Thyss A, Foa C, Otto J et al. An analysis of potential factors allowing an individual prediction of cisplatin-induced anaemia. *Eur J Cancer*. 2000;36(7):852–857. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(99\)00318-0](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(99)00318-0).
- Spivak JL, Gascón P, Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. *Oncologist*. 2009;14(Suppl. 1):43–56. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-S1-43>.
- Rothmann SA, Paul P, Weick JK, McIntyre WR, Fantelli F. Effect of cis-diamminedichloroplatinum on erythropoietin production and hematopoietic progenitor cells. *Int J Cell Cloning*. 1985;3(6):415–423. <https://doi.org/10.1002/stem.5530030607>.
- Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest*. 1995;95(4):1650–1659. <https://doi.org/10.1172/JCI117844>.
- Grooman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(19):1616–1634. <https://doi.org/10.1093/jnci/91.19.1616>.
- Reitan JF, Kudrik FJ, Fox K, van Breda A, Shreay S, Corey-Lisle PK. The burden of blood transfusion: a utilization and economic analysis – a pilot study in patients with chemotherapy-induced anemia (CIA). *J Med Econ*. 2013;16(5):633–638. <https://doi.org/10.3111/13696998.2013.785918>.
- Wu L, Zhu J, Yin R, Wu X, Lou G, Wang J et al. Olaparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA1 and/or BRCA2 mutation: SOLO1 China cohort. *Gynecol Oncol*. 2021;160(1):175–181. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.10.005>.
- Hwang SR, Saliba AN, Wolanskyj-Spinner AP. Immunotherapy-associated autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2022;36(2):365–380. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.11.002>.
- Pathak N, Di Iorio M, Gimenez DM, et al. Adverse effect of trastuzumab derux-tecan in solid tumours: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2025;213:104787. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104787>.
- Vic S, Thibert JB, Bachy E, Cartron G, Gastinne T, Morschhauser F et al. Transfusion needs after CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma: predictive factors and outcome (a DESCAR-T study). *Blood Adv*. 2024;8(6):1573–1585. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011727>.
- Skilling JR, Sridhar FG, Wong C, Paddock L. The frequency of red cell transfusion for anemia in patients receiving chemotherapy. A retrospective cohort study. *Am J Clin Oncol*. 1993;16(1):22–25. <https://doi.org/10.1097/0000421-199302000-00006>.
- Adamson JW. The anemia of inflammation/malignancy: mechanisms and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;(1):159–165. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.159>.
- Semenza GL. HIF-1 and tumor progression: pathophysiology and therapeutics. *Trends Mol Med*. 2002;8(Suppl. 4):S62–S67. [https://doi.org/10.1016/S1471-4914\(02\)02313-X](https://doi.org/10.1016/S1471-4914(02)02313-X).
- Harrison LB, Chadha M, Hill RJ, Hu K, Shasha D. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. *Oncologist*. 2002;7(6):492–508. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.7-6-492>.
- Vaupel P, Harrison L. Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response. *Oncologist*. 2004;9(Suppl. 5):4–9. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.9-90005-4>.
- Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: a review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol*. 2003;14(Suppl. 5):v51–v59. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg712>.
- Busti F, Marchi G, Ugolini S, Castagna A, Girelli D. Anemia and iron deficiency in cancer patients: role of iron replacement therapy. *Pharmaceuticals*. 2018;11(4):94. <https://doi.org/10.3390/ph11040094>.
- Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroid regulator as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet*. 2014;46(7):678–684. <https://doi.org/10.1038/ng.2996>.
- Assadi A, Zahabi A, Hart RA. GDF15, an update of the physiological and pathological roles it plays: a review. *Pflugers Arch*. 2020;472(11):1535–1546. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02459-1>.
- Urakawa N, Utsunomiya S, Nishio M, Shigeoka M, Takase N, Arai N et al. GDF15 derived from both tumor-associated macrophages and esophageal squamous cell carcinomas contributes to tumor progression via Akt and Erk pathways. *Lab Invest*. 2015;95(5):491–503. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.36>.
- McCullough JJ. Complications in transfusion. In: *Transfusion Medicine*. 3<sup>rd</sup> ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2011.
- Schrijvers D. Management of anemia in cancer patients: transfusions. *Oncologist*. 2011;16(Suppl. 3):12–18. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-S3-12>.
- Eder AF, Chambers LA. Noninfectious complications of blood transfusion. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(5):708–718. <https://doi.org/10.5858/2007-131-708-NCOBTC>.
- Hess JR. Red cell storage. *J Proteomics*. 2010;73(3):368–373. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2009.08.008>.
- Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2012;256(2):235–244. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31825d6baa>.
- Deeb G, Vaughan MM, McInnis I, Ford LA, Sait SN, Starostik P et al. Hypoxia-inducible factor-1α protein expression is associated with poor survival in normal karyotype adult acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2011;35(5):579–584. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.10.014>.
- Morine Y, Shimada M, Utsunomiya T, Imura S, Ikemoto T, Mori H et al. Hypoxia inducible factor expression in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2011;58(110-111):1439–1444. <https://doi.org/10.5754/hge11156>.

48. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, Kramer MH, Schipperus MR, Juvonen E et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol.* 2003;122(3):394–403. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04469.x>.
49. Smith RE Jr, Aapro MS, Ludwig H, Pintér T, Smakal M, Ciuleanu TE et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1040–1050. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.9904>.
50. Aapro M, Jelkmann W, Constantinescu SN, Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Br J Cancer.* 2012;106(7):1249–1258. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.66>.
51. Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol.* 2018;107(1):16–30. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2354-7>.
52. Kim YT, Kim SW, Yoon BS, Cho HJ, Nahm EJ, Kim SH et al. Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol.* 2007;105(1):199–204. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.11.014>.
53. Dangsuan P, Manchana T. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):522–525. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.10.084>.
54. Athibovonsuk P, Manchana T, Sirisabya N. Prevention of blood transfusion with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2013;131(3):679–682. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.09.028>.
55. Steinmetz T, Tschenechne B, Harlin O, Klement B, Franzem M, Wamhoff J et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Ann Oncol.* 2013;24(2):475–482. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds245>.
56. Verhaeghe L, Bruyneel L, Stragier E, Ferrante M, Dierckx D, Prenen H. The effectiveness of intravenous iron for iron deficiency anemia in gastrointestinal cancer patients: a retrospective study. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(6):654–663. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0187>.
57. Coussirou J, Debourdeau A, Stancu A, Jean C, Azouza W, Chanet B et al. Impact of ferric carboxymaltose on the evolution of hemoglobin and ECOG performance status in iron-deficient patients with solid tumors: a 3-month follow-up retrospective study. *Support Care Cancer.* 2018;26(11):3827–3834. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4301-y>.
58. Postolov MP, Suvorov VA, Kravets AV. Clinical benefits of parenteral iron carboxymaltose in patients with colorectal cancer: a retrospective observational study. *J Mod Oncol.* 2024;26(2):197–201. <https://doi.org/10.26442/18151434.2024.2.202751>.
59. Gafter-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, Leibovici L, Vansteenkiste J, Gafter U, Shpilberg O. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia – systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol.* 2013;52(1):18–29. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.712203>.
60. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Lonati V, Barni S. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: a meta-analysis of randomized trials. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(2):179–187. <https://doi.org/10.1007/s00432-011-1101-x>.
61. Beguin Y, Aapro M, Ludwig H, Mizzen L, Osterborg A. Epidemiological and nonclinical studies investigating effects of iron in carcinogenesis – a critical review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;89(1):1–15. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.10.008>.

#### Информация об авторе:

**Сакаева Дина Дамировна**, д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; заместитель главного врача по онкологии, Клинический госпиталь «Мать и дитя»; 450071, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Лесной проезд, д. 4; [d\\_sakaeva@mail.ru](mailto:d_sakaeva@mail.ru)

#### Information about the author:

**Dina D. Sakaeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology with a course in Clinical Pharmacology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; Deputy Chief Physician for Oncology, Mother and Child Clinical Hospital; 4, Lesnoy Proezd, Ufa, Republic of Bashkortostan, 450071, Russia; [d\\_sakaeva@mail.ru](mailto:d_sakaeva@mail.ru)