БОЛЬ В ГЕМАТОЛОГИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ.

Резюме

Боль в гематологии распространена, многолика и, зачастую, трудно купируемая. Лечение боли у пациентов с заболеваниями системы крови (ЗСК) остается сложным вопросом, требующим комплексного подхода, совершенствования уже имеющихся знаний и возможностей, а также развития новых путей преодоления боли. В работе представлен опыт изучения боли в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ за последнее десятилетие. Представлены основные принципы лечения боли у пациентов с ЗСК. Разработан дифференцированный и индивидуальный подход к терапии с учетом коагуляционного статуса пациента и особенностей патогенеза гематологического заболевания.

Ключевые слова: боль, гематология, гипокоагуляция, тромбоцитопения, гиперкоагуляционный синдром.

Pain in hematology is common, multifaceted and often difficult to control. Pain management in patients with diseases of the blood system remains a complex issue that requires an integrated approach, improving existing knowledge and treatment options, and developing new ways of overcoming pain. The paper presents the experience of studying pain at the National Research Center for Hematology over the past decade. The basic principles of pain management in patients with diseases of the blood system are presented. A differentiated and individual approach to therapy was developed, taking into account the patient's coagulation status and the characteristics of the pathogenesis of hematological disease.

Key words: pain, hematology, hypocoagulation, thrombocytopenia, hypercoagulable syndrome.

Обеспечение адекватного обезболивания среди пациентов с заболеваниями системы крови (ЗСК) - актуальная проблема, однако, недостаточно освещенная в медицинской литературе. Отсутствие налаженной противоболевой службы в гематологии можно объяснить тем, что эта специальность была основана сравнительно недавно: самые известные гематологические центры были созданы в центральных городах России в 1960-1970 гг. [1]. В то же время, и в других областях медицины наблюдается неадекватное обезболивание [2]. Весьма обнадеживающим и перспективным представляется тот факт, что область знаний о боли постоянно расширяется, возникает более глубокое понимание патофизиологии боли, появляются достижения в области фармакологических и нефармакологических методов аналгезии [3]. Тщательная оценка и надлежащим образом организованное лечение боли являются неотъемлемой частью высококачественной медицинской помощи [4]. Трудности купирования боли у пациентов с ЗСК связаны с ограничениями в выборе препаратов и методов обезболивания, тяжестью этих заболеваний и высоким риском осложнений [5].

Боль у пациентов с ЗСК может являться как проявлением самогó недуга (деструкция кости, сдавление опухолью, инфекция, тромбоз, асептический некроз и другие) и/или паранеопластического синдрома (артралгии, нейро-, миопатии), так и осложнением химиотерапевтического лечения (мукозит, полинейропатия, миалгия, асептический некроз и т.д.). Также боль в гематологической клинике встречается при иммобилизации пациента (пролежни, контрактуры, трофические язвы) и/или при проведении хирургического лечения (послеоперационная рана, фантомная боль, спайки, рубцы, отеки) и/или воздействии лучевой терапии (дерматит, мукозит, некроз, фиброз, неврит, плексит, миелопатия и др.)[6].

Основные принципы оказания противоболевой помощи пациентам с ЗСК основаны на использовании классической «трехступенчатой» схемы, рекомендованной ВОЗ (назначение ненаркотических анальгетиков при слабой боли, трамадола и кодеина при умеренной боли и опиоидов при сильной боли) [7], однако многочисленные особенности гематологических заболеваний формируют определенные ограничения и противопоказания, которые представлены ниже. Важные принципы терапии боли в гематологии: превентивное обезболивание и использование мультимодальной аналгезии: одновременный прием нескольких препаратов с разными механизмами действия, коанальгетиков для достижения максимального обезболивающего эффекта с учетом патофизиологической основы боли [5]. При разработке схем обезболивания пациентам с ЗСК следует учитывать предпочтительные пути доставки лекарств. Принимая во внимание особенности гематологических заболеваний, внутримышечное введение анальгетиков и использование регионарной аналгезии противопоказано большинству пациентов из-за высокого риска геморрагических и инфекционных осложнений при нарушениях свертываемости крови и глубокой нейтропении. Предпочтительно использовать неинвазивные формы препаратов, при необходимости парентерального введения - возможно подкожное или внутривенное введение[6].

Помимо знания особенностей течения заболевания, чрезвычайно важно при назначении обезболивания у пациентов с ЗСК учитывать коагуляционный статус пациента. Выбор анестетиков и аналгетиков у пациентов с гипо-и гиперкоагуляцией будет различным. Анестезиологическое пособие во время операции и послеоперационное обезболивание представляют серьезную проблему, так как многие препараты, применяемые для анестезии, угнетают функцию тромбоцитов. Среди ингаляционных анестетиков, в первую очередь, – галотан (вызывает необратимую дезагрегацию тромбоцитов), а также закись азота и современные ингаляционные анестетики. Из препаратов для внутривенной анестезии – тиопентал и пропофол. Миорелаксанты и наркотические анальгетики не оказывают существенного влияния на систему гемостаза [8]. Значительно осложняет проведение анестезии и аналгезии тот факт, что применение регионарных методов (спинально-эпидуральная анестезия, различные виды блокад) и использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) противопоказаны у пациентов с нарушениями гемостаза (тромбоцитопения, тромбоцитопатия, гипокоагуляция), а также нейтропенией в связи с высоким риском развития геморрагических и инфекционных осложнений[9].

Далее представлены особенности противоболевой помощи пациентам с различными заболеваниями/состояниями системы крови.

*Обезболивание пациентов с дефицитом факторов свертывания крови.*

Гемофилия - это врожденное нарушение свертываемости крови, вызванное дефицитом фактора свертывания крови VIII или фактора IX[6]. Текущий «золотой стандарт» профилактики геморрагических осложнений, в частности, гемартрозов - внутривенная инфузия недостающего фактора свертывания крови с раннего детства. У пациентов с гемофилией наиболее пораженными являются коленные, голеностопные, локтевые суставы[9]. К сожалению, первичная профилактика недостаточно эффективна, и костно-мышечные осложнения все еще возникают. Более того, 25–30% населения мира, страдающего гемофилией, не имеют доступа к первичной профилактике из-за ее высокой стоимости [10]. В настоящее время появилась возможность эндопротезирования крупных суставов, что существенно улучшило качество жизни больных гемофилией. Лечением таких пациентов должна заниматься хорошо скоординированная многопрофильная команда, в которую входят гематологи, хирурги-ортопеды, реабилитологи и специалисты по лечению боли [11]. У больных гемофилией проблема обезболивания стоит особенно остро в связи с ограничениями использования регионарных методов анестезии и НПВП. Основой лечения острой боли у пациентов с гемофилией является незамедлительное введение препарата фактора VIII или IX и остановка кровотечения [6]. Всемирная федерация гемофилии рекомендует использовать ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [9]. Существенным достоинством этих препараов является отсутствие у них антитромбоцитарного эффекта, которое объясняется тем, что тромбоциты содержат только ЦОГ-1. Ингибиторы ЦОГ-2 не превосходят традиционные неселективные НПВП по своей противовоспалительной активности, но обеспечивают бóльшую безопасность применения у пациентов с гипокоагуляцией и заболеваниями желудочно-кишечного тракта [12]. Всемирная федерация гемофилии также допускает к применению парацетамол[9]. По данным проводимых в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ исследований показателей гемостаза, парацетамол не оказывает влияния на состояние гемостаза и может безопасно применяться у пациентов с гемофилией и гипокоагуляционными состояниями другого генеза[15]. Одним из серьезных побочных эффектов парацетамола является гепатотоксичность[14]. Учитывая высокий процент гепатита (вследствие частых гемотрансфузий) среди больных гемофилией, при использовании парацетамола должны соблюдаться дозы и сроки применения, контролироваться функция печени. Также необходимо учитывать нефротоксичность описанных выше препаратов, особенно при их сочетании и длительном использовании [15].

По опыту ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ перспективным у больных гемофилией представляется метод раневой аналгезии, заключающийся в установке специального многоперфорированного катетера для продленного введения местного анестетика в хирургическую рану [16].

*Обезболивание пациентов с тромбоцитопенией.*

Одним из этапов лечения гематологических заболеваний, сопровождающихся тромбоцитопенией (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия, различные виды лимфом и лейкозов, хронические миелопролиферативные заболевания и другие), зачастую является спленэктомия[6]. Хирургические вмешательства у гематологических пациентов сопряжены с высоким риском геморрагических осложнений. В периоперационном периоде показаны анальгетики, не влияющие на систему гемостаза: парацетамол, нефопам, опиоиды[5]. При применении парацетамола особое внимание уделяется количеству тромбоцитов, поскольку описаны случаи индуцированной им тромбоцитопении[17].

Противопоказано применение у пациентов с тромбоцитопенией неселективных НПВП. Ацетилсалициловая кислота индуцирует необратимое воздействие на ЦОГ-1: дезагрегация тромбоцитов наблюдается в течение всего периода жизни тромбоцитов (7–10 дней) [18]. Несмотря на то, что остальные неселективные НПВП подавляют ЦОГ тромбоцитов временно, возможно развитие серьезных геморрагических осложнений у пациентов с исходной гипокоагуляцией[19].

Многие гематологические пациенты с тромбоцитопенией на различных этапах лечения получают терапию глюкокортикостероидными гормонами (ГКС), в некоторых случаях с развитием осложнений в виде артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии[6]. Таким пациентам нежелательно назначение и селективных НПВП, учитывая вызываемые ими кардиоваскулярные осложнения (инфаркт миокарда, инсульт)[20]. Не рекомендуется резко прерывать введение ГКС в интра- и послеоперационном периоде у пациентов, длительно получающих терапию последними. Как показал опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, использование ГКС в схеме периоперационной аналгезии с парацетамолом и наркотическим анальгетиком существенно уменьшает интенсивность боли и снижает расход опиоидов[21]. Тем не менее назначение ГКС должно быть обоснованным, т.к. повышает риск инфекционных осложнений, вызывая иммуносупрессию[22].

Неопиоидный анальгетик нефопам можно рассматривать как компонент мультимодальной анальгезии у пациентов с гипокоагуляцией [5]. Негативного воздействия на гемостаз и слизистую желудка, как и у НПВП, у данного препарата не описано, в то же время нет описания применения нефопама у гематологических больных, его возможного влияния на гемостаз[23]. По данным ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, нефопам не влияет на плазменный и тромбоцитарный гемостаз, по анальгетическому эффекту примерно равен парацетамолу, однако способен вызывать такие побочные эффекты как тахикардия и жажда [21].

*Особенности болевого синдрома при гиперкоагуляционном синдроме.*

Гиперкоагуляционный синдром (ГКС) - состояние повышенной предрасположенности к тромбообразованию, клиническими и лабораторными признаками гиперкоагуляции, активацией свертывающей системы крови, угнетением фибринолиза, но без острого тромбоза [24]. Возможными причинами развития ГКС могут являться мутации в генах тромбофилии, гипергомоцистеинемия, гиперфибриногенемия, недостаток протеина C / S, дефицит антитромбина III, антифосфолипидный синдром, воспалительные процессы (хронические и острые длительные), травмы, заболевания печени, онкогематологические заболевания, ожирение, гиподинамия, обезвоживание, гипоксия и другие. ГКС протекает без специфической клинической картины, однако симптомы могут включать преходящее головокружение, головную боль (обычно напоминающую мигрень, боль в икроножных мышцах, парестезии в конечностях) [25]. Многие пациенты с подобными жалобами безуспешно наблюдаются у разных специалистов, необоснованно принимают различные анальгетики, при том, что единственным верным назначением в данном случае будет являться терапия антикоагулянтами [26].

*Особенности аналгезии у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ).*

МПЗ - гетерогенная группа (три центральных нозологии: истинная полицитемия, первичный миелофиброз и эссенциальная тромбоцитемия) нарушений системы крови клонального происхождения с избыточной пролиферацией миелоидных клеток костного мозга, несущих специфические мутации [27]. Весьма разнообразна картина боли при МПЗ: цефалгии, абдоминалгии, артралгии, эритромелалгии (состояние, вызванное повышенной вязкостью крови, внутрисосудистой гиперагрегацией тромбоцитов и воспалением артериол), почечные колики [6]. Особенностью клинической картины МПЗ являются тяжелые нарушения гемостаза, которые могут проявляться тромбозами (которые объясняют болевой синдром) и кровотечениями [28]. Как правило, столь разнообразная клиническая форма и редкость заболевания приводят к трудностям диагностики, подвергают пациента длительным скитаниям по лечебным заведениям, полипрагмазии, бесконтрольному и безуспешному, порой опасному, применению анальгетиков. Использование неселективных НПВП может спровоцировать у данной категории пациентов желудочно-кишечные кровотечения[19]. Не показано также использование группы НПВП ингибиторов ЦОГ-2, принимая во внимание высокий риск тромботических осложнений, высокую частоту артериальной гипертензии у пациентов с МПЗ [20]. Все инвазивные методики обезболивания также противопоказаны в связи с высоким риском геморрагических и инфекционных осложнений[6]. Назначение гепатотропных анальгетиков (таких как парацетамол, флупертин, метамизол) противопоказано в связи с наличием у этих пациентов печеночной недостаточности, развивающаяся на фоне тромбоза брюшной полости (особенно при синдроме Бадда-Киари)[14]. Таким образом у пациентов с МПЗ назначение анальгетической терапии должно быть крайне обоснованным и кратковременным, дабы избежать дальнейших осложнений. При обнаружении тромбозов вен брюшной полости необходимо обследование на наличие точечной мутации в гене JAK2V612F (в случае отрицательного результата - мутации в генах CALR и MPL) и скрининг на тромбофилию[6]. Учитывая патогенез развития болевого синдрома, единственным адекватным, в том числе с точки зрения обезболивания, будет патогенетическое лечение (антикоагулянты, антиагреганты, циторедуктивная терапия)[29].

*Особенности аналгезии при порфирии.*

Порфирии - группа наследственных заболеваний, вызванных нарушением активности различных ферментов биосинтетической цепи гема [6]. В дебюте характерны абдоминалгии, боли в конечностях и поясничном отделе позвоночника. Интенсивная боль в животе имитирует «острый живот», что может привести к операциям, резко ухудшающим состояние пациента [30]. По мере того как заболевание прогрессирует, появляется поражение черепных нервов, присоединяется острая сенсомоторная полинейропатия: гипо- и гиперестезии, парезы и параличи, которые приводят к иммобилизации, развитию пролежней. Острая стадия характеризуется психической неустойчивостью, неадекватностью, галлюцинациями и судорогами[31]. При порфирии необходимо лечение болевого синдрома с учетом существующих ограничений по применению анальгетиков. Основной механизм действия порфириногенных факторов связан с повышенной потребностью в синтезе цитохрома Р 450 или других гемопротеинов и, как следствие, интенсификацией синтеза гема, что в условиях недостаточной активности одного из ферментов цикла биосинтеза гема проявляется накоплением токсичных концентраций порфиринов и развитием острого приступа порфирии [32]. В соответствии с Российским регистром лекарств у пациентов с измененным метаболизмом порфиринов, среди обезболивающих есть препараты, которые при порфирии:

• разрешены: парацетамол, габапентин, тримеперидин;

• неоднозначны для применения (препараты следует применять с осторожностью и по возможности не применять): дулоксетин, венлафаксин, мелоксикам, трамадол;

• запрещены: метамизол, напроксен, кетопрофен, ибупрофен, морфин, кодеин (кодеин + парацетамол), лидокаин, карбамазепин, амитриптилин [33].

*Особенности болевого синдрома у пациентов с множественной миеломой (ММ).*

ММ - злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией плазматических клеток костного мозга, присутствием моноклональных иммуноглобулинов в сывΟротке и / или моче и остеΟлитическими поражениями костей [6]. Боль у пациентов с ММ обусловлена специфическим остео-деструктивным процессом, спонтанными патологическими переломами, вызванными инфильтрацией костного мозга и костей плазматическими клетками опухΟли. Боль у этой категории пациентов настолько интенсивна, что приводит к неподвижности и инвалидизации. Тяжелые полинейропатии возможны вследствие специфической химиотерапии, такой как бортезомиб, талидомид и винкристин[34]. В случае отсутствия каких-либо противопоказаний, терапия невропатической боли (НБ) у гематологического пациента проводится согласно утвержденным рекомендациям по лечению НБ[35]. В качестве адъювантных анальгетиков можно рассматривать бисфосфонаты (золедроновая кислота, памидроновая кислота, клодроновая кислота) и моноклональные антитела (деносумаб) [36].

*Особенности боли при болезни Гоше.*

Болезнь Гоше – наследственное заболевание, характеризующееся дефектом фермента глюкоцереброзидазы, обусловливающим накопление глюкоцереброзида в различных органах (селезёнка, печень, почки, лёгкие, костный мозг) [37]. Лечение заключается в назначении пожизненной заместительной ферментной терапии рекомбинантной глюкоцереброзидазой. Боль - один из наиболее ярких симптомов при данной патологии, обусловлен повреждением трубчатых костей, появлением костных кризов (болью в костях), ограниченной подвижностью суставов, вызванной асептическим некрозом, и патологическими переломами[38]. Подход к назначению аналгетической терапии основан на на том, что боль чаще всего смешанного характера: ноцицептивная и периферическая нейропатическая [39].

*Особенности болевого синдрома при серповидно-клеточной анемии*

Серповидно-клеточная болезнь (СКБ) – группа состояний (включая серповидно-клеточную анемию, талассемию), обусловленных наличием специфических мутаций в бета-глобиновом гене, приводящих к изменению физико-химических свойств гемоглобина[40]. Видоизмененные (серповидные) эритроциты окклюзируют микроциркуляторное русло, вызывают острую и хроническую ишемию тканей, что проявляется острой болью различной локализации(болевой криз): оссалгии, напоминающие боли при остеомиелите, и артралгии, сопровождающиеся повышением температуры, в раннем возрасте могут быть головные боли с неврологическими проявлениями, дактилит, приапизм и другие. Аналгезия проводится с учетом патогенеза заболевания и общепринятых принципов обезболивания[41]

*Боль, обусловленная применением гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (Г-КСФ)*

Г-КСФ – один из основных препаратов в гематологии, применяемых для увеличения количества нейтрофилов и макрофагов при фебрильной нейтропении на фоне химиотерапии, нормализующий, таким образом, противоинфекционный ответ[42]. При применении Г-КСФ могут возникать боли в костях, вызванные ускоренной мобилизацией клеток крови из костного мозга. При рутинном применении Г-КСФ во время химиотерапии болевой синдром, как правило, неинтенсивный, в основном купируется НПВП[43]. При применении Г-КСФ в процессе мобилизации клеток при проведении аутологичной трансплантации костного мозга / стволовых клеток зачастую требует обезболивания наркотическими анальгетиками[44].

*Контролируемая пациентом аналгезия с применением опиоидных аналгетиков у пациентов с заболеваниями системы крови*

Контролируемая пациентом аналгезия (КПА) в настоящее время широко применяется во многих странах мира и ассоциируется с лучшими показателями лечения боли [45]. КПА проводят с использованием программируемого шприцевого насоса с настраиваемыми врачом параметрами безопасности: болюс – одномоментное введение анальгетика и локаут – интервал (время блокировки насоса между введениями). В ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ c 2015 года успешно применяется метод КПА морфином у пациентов в послеоперационном периоде и у больных с тяжелыми болевыми синдромами, а также при других состояниях, сопровождавшихся интенсивной болью (в частности, у пациентов с мукозитами ротовой полости, при оказании паллиативной помощи). При этом основное преимущество в том, что данный вид обезболивания повышает качество оказания противоболевой помощи, позволяет пациенту самому проводить аналгезию, не дожидаясь прихода медперсонала. Своевременное введение анальгетика профилактирует развитие интенсивной, труднокупируемой боли.

Таким образом, боль у пациентов с ЗСК распространена, многолика и, зачастую, трудно излечима. Причиной этому является многогранность патогенеза возникновения боли. Основной задачей специалиста по боли в гематологии является дифференцированный подход и назначение индивидуальных схем обезболивания.

**Литература/References**

1. Воробьев А.И., Лорие Ю.И. Новое в гематологии. М.: Медицина, 1974. с. 37-58.

[Vorob'ev A.I., Lorie Ju.I. New in hematology. *Medicina*. 1974:37-58. (In Russ.).]

2. Patrick P.A., Rosenthal B.M., Iezzi C.A., Brand D.A. Timely pain management in the emergency department. J Emerg Med. 2015; 48(3): 267–273. <http://dx.doi.org/10.1177/102490790701400104>

3. Организация противоболевой помощи в Российской Федерации. Методические материалы Российского общества по изучению боли. *Медиа Сфера.* 2020;160 [Organization of analgesic care in the Russian Federation. Methodological materials of the Russian Society for the Study of Pain. *Media Sfera*. 2020:160. (In Russ.).] Доступно на 20.08.2020 по <https://painrussia.ru/PBP_ROIB.pdf>

4. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. N 323-ФЗ (статья 10). [Federal Law «On the basics of public health protection in the Russian Federation» of 21.11.2011 N 323-FZ, Article 10. (In Russ.).]

5. Левченко О.К. Шулутко Е.М. Гемофилия и боль. 2015. 88с.

[Levchenko O.K. Shulutko E.M. Hemophilia and pain. 2015; 88.] [index.php](https://docs.google.com/viewer?url=https%3A%2F%2Fhemophilia.ru%2Findex.php%3Fdo%3Ddownload%26id%3D531%26viewonline%3D1)

6. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В. Г. Савченко. Москва: Практика. 2018. [Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system diseases. Edited by V. G. Savchenko. *Praktika.* 2018. (In Russ.).]

7. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2019; 9:3. [Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in cancer patients. *Malignant tumours*. 2019; 9:3. (In Russ.).]

8. Бутров А. В., Городецкий В. М. Общая анестезия при заболеваниях системы крови. 1986. 182 с. [Butrov A. V., Gorodeckij V. M. General anesthesia for diseases of the blood system. 1986;182. (In Russ.).]

9. Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P. et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013; 19(1): 1–47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>.

10. Witkop M., Lambing A., Divine G., et al. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2011; 18(3): 115–119. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02709.x>.

11. Carlos Rodriguez-Merchan E., What´s New in Orthopedic Surgery for People with Hemophilia. *The Archives of Bone and Joint Surgery*. 2018; 6(3):157–160. <https://doi.org/10.22038/ABJS.2018.31570.1825>

12. Massó González E.L., Patrignani P., Tacconelli S., et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(6): 1592–1601. <https://doi.org/10.1002/art.27412>.

13. Шулутко Е.М., Левченко О.К., Городецкий В.М., Гемджян Э.Г., Коняшина Н.И., Кречетова А.В. Обезболивание больных гемофилией при ортопедических операциях. Терапевтический архив. 2014; 86(5): 56–61. [Shulutko E.M., Levchenko O.K., Gorodeckiĭ V.M., Gemdzhjan Je.G., Konjashina N.I., Krechetova A.V. Anesthesia of patients with hemophilia during orthopedic operations. *Terapevticheskiĭ arhiv*. 2014; 86(5):56–61 (In Russ.).]

14. Grady J.G. Droadening the view of acetaminophen hepatotoxicity. *Hepatology*. 2005; 41: 1151–1154.

15. Шилов Е.М., Нефрология. Клинические рекомендации. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 816 с.

[Shilov E.M., Nephrology. Clinical recommendations. *GJeOTAR-Media.* 2016:816. (In Russ.).]

16. Левченко О.К., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Галстян Г.М. Раневая аналгезия у больного гемофилией при высокотравматичной операции. *Терапевтический архив*. 2018; 90(7):82-85. [Levchenko O.K., Polyanskaya T.U., Zorenko V.Y., Galstian G.M. Wound analgesia in a patient with hemophilia in a highly traumatic operation. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018; 90(7):82-85. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/terarkh201890782-85>

17. Bougie D.W., Benito AI.., Sanchez-Abarca L.I., Torres R., Birenbaum J. Acute trombocytopenia caused by sensitivity to the glucuronide conjugate of acetaminophen. Blood. 2007; 15(8): 3608.

18. Jeonghun Lee, Jeong Kyung Kim, Jeong Hee Kim, Tsagaan Dunuu, Sang-Ho Park, Sang Joon Park et al. Recovery Time of Platelet Function After Aspirin Withdrawal *Current Therapeutic Research*

 Clin Exp. 2014; 76:26-31. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2014.02.002>

19. Eyster M.E., Asaad S.M., Gold B.D., et al. Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-in ammatory drugs. *Haemophilia*. 2007; 13(3): 279–86.

20. Daniel H. Solomon, Robert J. Glynn, Kenneth J. Rothman, Sebastian Schneeweiss, Soko Setoguchi, Helen Mogun, et al. Analyses to Determine Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Coxibs in Specific Patient Groups. *Arthritis Rheum*. 2008; 59(8): 1097–1104. doi: 10.1002/art.23911

21. Левченко О.К., Шулутко Е.М., Гемджян Э.Г., Городецкий В.М. Тромбоцитопения и послеоперационное обезболивание. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 59(5):27–32. [Levchenko O.K., Shulutko E.M., Gemjan E.G., Gorodetsky V.M. Thrombocytopenia and postoperative analgesia. *Anesteziologija i reanimatologija*. 2014; 59(5):27–32. (In Russ.).]

22. Виноградова М.А., Клясова Г.А., Трушина Е.Е., Устинова Е.Н., Михайлова Е.А. Инфекционные осложнения в дебюте апластической анемии. *Гематология и трансфузиология*. 2007; 52(4):16–21. [Vinogradova M.A., Klyasova G. A, Trushina E.E., Ustinova E.N., Mikhailova E.A. Infectious complications at the debut of aplastic anemia. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2007; 52(4):16–21. (In Russ.).]

23. Moon, J. Y., Choi, S. S., Lee, S. Y., Lee, M. K., Kim, J. E., Lee, J. E., & Lee, S. H. The effect of nefopam on postoperative fentanyl consumption: A randomized, double-blind study. *Korean Journal of Pain.* 2016;*29*(2): 110-118. <https://doi.org/10.3344/kjp.2016.29.2.110>

24. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М., Шевелев А.А., Горгидзе Л.А., Кременецкая О.С., Шкловский-Корди Н.Е. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(3):116–122. [Vorobiev A.I., Vasiliev S.A., Gorodetskiy V.M., Shevelev A.A., Gorgidze L.A., Kremenetskaya O.C., Shklovskiy-Kordi N.E. Hypercoagulation syndrome: classification, pathogenesis, diagnostics, and therapy. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2016;61(3):116-122. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122>

25. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2015; 2(1): 36–48 [Momot A.P. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2015;2(1):36-48. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-36-48>

26. Левченко О.К., Кумскова М.А., Зозуля Н.И. Боль как изолированный симптом при гиперкоагуляционном синдроме. *Вестник современной клинической медицины*. 2019; 12(6):33-37. [Levchenko O.K., Kumskova M.A., Zozulya N.I. Pain as isolated symptom in the hypercoagulation syndrome. *Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny*. 2019; 12(6):33-37. (In Russ.).] [https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(6).33-37](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12%286%29.33-37)

27. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Шуваев В.А., Афанасьев Б.В., Агеева Т.А. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018). Гематология и трансфузиология. 2018; 63(3): 275–315. [Melikjan A.L., Kovrigina A.M., Suborceva I.N., Shuvaev V.A., Afanas'ev B.V., Ageeva T.A. i dr. National сlinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2018). *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2018; 63(3): 275–315. (In Russ.).]

<https://doi.org/10.25837/HAT.2019.51.88.001>

28. Kalala F., Mamara A., Ioannou M., Speletas M. Transient ischemic attacks as the first presentation of JAK2-V617F positive chronic myeloproliferative neoplasm. *Hematology Rep*. 2012; 4(2): e12.

29. Левченко О.К., Соколова М.А., Гемджян Э.Г., Савченко В.Г. Абдоминальный болевой синдром как манифестация миелопролиферативного заболевания. *Российский журнал боли*. 2020;18(2):20-24. [O.K. Levchenko, M.A. Sokolova, E.G. Gemdzhyan, V.G. Savchenko. Abdominal pain syndrome as a manifestation of myeloproliferative disease. *Russian Journal of Pain*. 2020;18(2):20-24. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/pain20201802120>

30. Пустовойт Я.С., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Диагностическая роль отдельных синдромов и симптомов в семиотике острых порфирий. Гематология и трансфузиология. 2014; 3: 35–9. [Pustovoit Ya.S., Galstjan G.M., Savchenko V.G. Diagnostic role of some syndromes and symptoms in the semeiotics of acute porphyrias. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2014; 3: 35–9. (In Russ.).]

31. Яцков К.В., Городецкий В.М., Шулутко Е.М., Глухова Т.Е., Пустовойт Я.С. Интенсивная терапия осложнений острой порфирии. Анестезиология и реаниматология. 2015; 4: 37–42. [Yatskov K.V., Gorodetskiy V.M., Shulutko E.M., Glukhova T.E., Pustovoit Ya.S. Intensive care of complicated acute porphyria. *Anesteziologija i reanimatologija*. 2015; 60(4): 37–42. (In Russ.).]

32. Пустовойт Я.С., Кравченко С.К., Шмаков Р.Г., Савченко В.Г. Диагностика и лечение острых порфирий. Национальные клинические рекомендации. 2018. [Pustovoit Ya.S., Kravchenko S.K., Shmakov R.G., Savchenko V.G. Diagnosis and treatment of acute porphyria. National clinical guidelines. 2018. (In Russ.).]

33. Пустовойт Я.С., Cурин В.Л., Зингерман Б.В., Горгидзе Л.А., Гемджян Э.Г., Галстян Г.М. Российский реестр лекарственных препаратов, применяемых у больных с нарушениями порфиринового обмена. *Гематология и трансфузиология*. 2015; 60(3):38-43 [Pustovoit Ya.S., Surin V.L., Zingerman B.V., Gorgidze L.A., Gemdzhyan E.G., Galstyan G.M. The russian register of drugs used in patients with porphyrin metabolism disorders. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2015; 60(3):38-43. (In Russ.).] URL: <http://www.critical.ru/actual/IT/porphyrias-drugs.htm>

34. Менделеева Л. П., Вотякова О. М., Покровская О. С., Рехтина И. Г., Бессмельцев С. С., Голубева М. Е. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология. 2014. 59(1): 3-23 [Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S., Rekhtina I.G., Darskaya E.I., Galtseva I.V., Kaplanov K.D., Motorin D.V., Samoylova O.S., Semochkin S.V., Skvortsova N.V., Soloviev M.V., Urnova E.S., Savchenko V.G. National clinical recommendations on diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2014; 59(1,3):3-23. (In Russ.).]

35. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р., Амелин А.В., Балязин В.А., Баранцевич Е.Р., Баринов А.Н., Барулин А.Е., Бельская Г.Н., Быков Ю.Н., Данилов А.Б., Доронина О.Б., Древаль О.Н., Евсеев М.А., Загорулько О.И., Исагулян Э.Д., Калинский П.П., Каракулова Ю.В., Каратеев А.Е., Копенкин С.С., Курушина О.В., Медведева Л.А., Парфенов В.А., Сергиенко Д.А., Строков И.А., Хабиров Ф.А., Широков В.А. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли.* 2018; 58(4):5–41. [O.S. Davydov, N.N. Yakhno, M.L. Kukushkin, M.V. Churukanov, G.R. Abuzarova, A.V. Amelin, V.A. Balyazin, E.R. Barantsevich, A.N. Barinov, A.E. Barulin, G.N. Bel'skaya, Yu.N. Bykov, A.B. Danilov, O.B. Doronina, O.N. Dreval', M.A. Evseev, O.I. Zagorul'ko, E.D. Isagulyan, P.P. Kalinskiy, Yu.V. Karakulova, A.E. Karateev, S.S. Kopenkin, O.V. Kurushina, L.A. Medvedeva, V.A. Parfenov, D.A. Sergienko, I.A. Strokov, F.A. Khabirov, V.A. Shirokov. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Russian Journal of Pain.* 2018; 58(4):5–41. (In Russ.).] <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025>

36. Манзюк Л. В., Багрова С. Г., Копп М. В., Кутукова С. И., Семиглазова Т. Ю. Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. *Злокачественные опухоли.* 2018; 8(3):512-520. [Manzjuk L. V., Bagrova S. G., Kopp M. V., Kutukova S. I., Semiglazova T. Ju. The use of osteomodifying agents for the prevention and treatment of bone pathology in malignant neoplasms. *Malignant tumours.* 2018; 8(3):512-520. (In Russ.).] https://doi.org/10.18 027/2224–5057–2018–8–3s2–512–520

37. Лукина Е.А. Болезнь Гоше: современная диагностика и лечение. Клиническая онкогематология. 2009; 2: 196–9. [E. A. Lukina. Gaucher disease: up-to-date diagnostics and treatment*. Clinical oncohematology*. 2009; 2(2): 196–199. (In Russ.).]

38. Silvia Linari, Giancarlo Castaman. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. Clin Cases Miner Bone Metab. 2015;12(2):157-64. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.2.157.

39. Grazia Devigili, Michele De Filippo, Giovanni Ciana, Andrea Dardis, Christian Lettieri, Sara Rinaldo, Daniela Macor, Alessandro Moro, Roberto Eleopra, Bruno Bembi. Chronic pain in Gaucher disease: skeletal or neuropathic origin? *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2017;12(1):148. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0700-7>

40. Сметанина Н. С., Спиридонова Е.А., Цветаева Н.В. Серповидно-клеточная болезнь. Клинические рекомендации. 2016. [Smetanina N. S., Spiridonova E.A., Cvetaeva N.V. Sickle cell disease. Clinical recommendations. 2016. (In Russ.).]

41. Kanika Gupta, Om Jahagirdar, Kalpna Gupta. Targeting pain at its source in sickle cell disease. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2018;1;315(1): 104–112. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00021.2018>

42. Bittencourt H., Rocha V., Filion A. et al. Granulocyte colony-stimulating factor for poor graft function after allogeneic stem cell transplantation: 3 days of G-CSF identifies long-term responders. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36, 431–435. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705072>

43. Shyu WC, Lin SZ, Lee CC, Liu DD, Li H. Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2006; 28;174(7):927-33. <https://doi.org/10.1503/cmaj.051322>

44. Carvalho T.T., Mizokami S.S., Ferraz C.R. *et al.* The granulopoietic cytokine granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) induces pain: analgesia by rutin. *Inflammopharmacol*. 2019;27(6):1285-1296. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00591-8>

45. Abrolat M., Eberhart L.J., Kalmus G., Koch T., Nardi-Hiebl S. Patient-controlled Analgesia (PCA): an Overview About Methods, Handling and New Modalities. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2018; 53(4): 270–80.