

Организационные и клинические аспекты применения немедикаментозных методов профилактики и лечения боли у пациентов с заболеваниями системы крови

О.К. Левченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Настоящая работа посвящена важному аспекту – нефармакологическому лечению боли у гематологических и онкогематологических пациентов. Среди пациентов с заболеваниями системы крови (ЗСК), страдающих болью и коморбидными расстройствами (тревога, депрессия, усталость), преобладают больные гемофилией, множественной миеломой, порфирией, различными видами лимфом, пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга. В статье представлен медицинский и экономический эффект противоболевой помощи, включающей лечебную физкультуру (ЛФК) и массаж, физиотерапию, психотерапию.

Ключевые слова: гематология, заболевания системы крови, гемофилия, лечебная физкультура, массаж, физиотерапия, психотерапия.

Для корреспонденции: Левченко Ольга Константиновна, levchenkokp@rambler.ru

Для цитирования: Левченко О.К. Организационные и клинические аспекты применения немедикаментозных методов профилактики и лечения боли у пациентов с заболеваниями системы крови. Российский журнал боли. 2019; 18 (2): 46–50.

DOI: 10.25731/RASP.2019.02.20

Organizational and clinical aspects of the use of non-drug methods of prevention and treatment of pain in patients with blood diseases

O.K. Levchenko

National Research Center for hematology, Moscow, Russia

This paper is devoted to a very important aspect of non-pharmacological treatment of pain in hematological and oncohematological patients. Hemophilia, multiple myeloma, porphyria, various types of lymphomas, patients undergoing bone marrow transplantation predominate among patients with diseases of the blood system, suffering from pain and comorbid disorders (anxiety, depression, fatigue). The article presents the medical and economic effects of pain relief, including physical therapy (physical therapy) and massage, physiotherapy, psychotherapy.

Keywords: hematology, diseases of the blood system, hemophilia, physiotherapy, massage, physiotherapy, psychotherapy.

For correspondence: Levchenko O.K., levchenkokp@rambler.ru

For citation: Levchenko O.K. Organizational and clinical aspects of the use of non-drug methods of prevention and treatment of pain in patients with blood diseases. Russian Journal of Pain. 2019; 18 (2): 46–50. (In Russ.)

DOI: 10.25731/RASP.2019.02.20

Среди пациентов с ЗСК, страдающих болью и коморбидными расстройствами (тревога, депрессия), преобладают большие гемофилией, множественной миеломой, порфирией, различными видами лимфом, а также пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга [1]. В связи с многообразием видов боли и сложностью их патогенеза при гематологических заболеваниях, наряду с фармакологическими методами лечения, противоболевая помощь должна включать в том числе лечебную физкультуру (ЛФК) и массаж, физиотерапию, психотерапию [2]. Основная цель немедикаментозных подходов: улучшение функционального состояния и процессов адаптации пациента, максимальное вовлечение больного в процесс лечения своей боли.

Пациенты, проходящие лечение по поводу онкогематологических заболеваний, подвергаются сильному физиологическому и психологическому стрессу и, как правило, ведут малоподвижный образ жизни. Эти больные предрасположены к потере скелетной мышечной массы, дисгормональным нарушениям, повышенной утомляемости, болевым ощущениям. Средства ЛФК направлены на уменьшение гипоксии тканей в результате активизации местного и общего кровообращения, редукции венозного стаза и уменьшение отека вследствие активации микроциркуляции, улучшение регуляции водно-солевого обмена и нормализации метаболизма. Отсутствие регулярных физических нагрузок сопровождается целым рядом стрессорных и катаболических процессов. При выраженной гиподинамии ухудшается деятельность желез внутренней секреции и выработка гормонов, нарушаются суточные биоритмы температуры и колебаний частоты сердечных сокращений. При гиподинамии отмечается преобладание катаболических процессов в мышечной ткани – выявляется атрофия мышечных волокон в скелетной и сердечной мускулатуре. Определяется ухудшение питания миокарда и снижение его функции, а также работы сердечно-сосудистой системы в виде уменьшения венозного возврата крови. Отмечают ухудшение проведения возбуждения в межнейронных синапсах, а также снижение скорости действий, мышечной силы, нарушение сенсомоторных процессов, ухудшение равновесия, координации, внимания. Гиподинамия ведет к целому ряду нарушений углеводного, жирового и азотистого обмена. Эти нарушения сопровождаются изменениями интенсивности распада и окисления продуктов метаболизма, снижению синтеза белка и изменению кальциевого обмена, остеопорозу [3].

Результаты исследований показали, что индивидуально подобранные физические упражнения для занятий с онкогематологическими пациентами вполне осуществимы и эффективны: способствуют поддержанию физической работоспособности, увеличивают мышечную силу, что положительно сказывается на эффективности лечебного процесса [4]. Исследование 2018 г., выполненное в Германии, продемонстрировало положительные эффекты тренировок с электромиостимуляцией (ЭМС) у пациентов онкогематологического профиля. В контролируемом пилотном исследовании принял участие 31 пациент (67,7% мужчин; 58,0±16,7 лет) с различными ЗСК. В основной группе 22 пациента, которым дважды в неделю в течение трех месяцев выполнялась ЭМС-тренировка, в контрольной – пациенты поддерживали обычную фи-

зическую активность. Побочных эффектов, связанных с ЭМС, не наблюдалось. По данным биоимпедансного метода, пациенты основной группы имели более высокую массу скелетных мышц. Напротив, у пациентов контрольной группы был более высокий процент жировой ткани, отмечалось увеличение триглицеридов в сыворотке крови. Кроме того, регулярные ЭМС-тренировки значительно улучшали физическое состояние, о чем свидетельствует достоверное увеличение дистанции ходьбы за 6 минут в основной группе [5].

Существуют исследования, подтверждающие возможность и эффективность проведения ЛФК после трансплантации костного мозга [6]. Учитывая состояние больного, не всегда удается проводить занятия средней и высокой интенсивности. Описано положительное влияние низкоинтенсивной ЛФК (достижение <40% от РВС возрастной) на физическое и психическое состояние у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, проходящих химиотерапию [7]. Целесообразность повышения физической активности у данной категории больных также заключается в профилактике гиперкоагуляционного синдрома [8].

По данным исследования, проведенного в американской клинике Мейо, 68% больных с длительно (более 5 лет) протекающими лимфомами использовали ЛФК, массаж, медитацию [9]. Пациенты отмечали уменьшение боли, увеличение физической работоспособности, повышение настроения, снижение усталости. В другом американском исследовании [10] показано, что различные техники массажа (включая точечный массаж) у пациентов серповидно-клеточной анемией, страдающих как острой, так и хронической болью, облегчают боль и повышают качество жизни. Результаты исследования S.J. Rexilius [11] показали значительное снижение тревоги, депрессии и общей утомляемости при применении массажа у пациентов после трансплантации костного мозга. Кроме того, систематический обзор 2017 г. показывает не только медицинскую, но и экономическую эффективность нефармакологических (ЛФК, массаж, музыкотерапия, медиация) методов лечения у данной категории пациентов [12].

Лазеротерапия с успехом применяется для лечения оральных мукозитов [13]. Оральный мукозит – часто регистрируемое и потенциально опасное осложнение противоопухолевой терапии. Воспаление и изъязвление слизистой оболочки ротовой полости вызывают сильнейшую боль, снижают способность к глотанию, приему пищи и питью, что приводит к анорексии и потере веса. Мукозит существенно повышает расходы на лечение, так как увеличивает продолжительность госпитализации, потребность в нутритивной поддержке и медикаментах [14]. По данным российского исследования, медицинский эффект при использовании лазеротерапии у детей с оральным мукозитом достигался в 98,2%. Средний срок полного излечения орального мукозита лазерной терапией составил 5,5 койко-дня. При сравнении с пациентами, получавшими медикаментозные препараты (противогрибковые, укапосол, гексорал, вифенд, ацикловир, имудон, камистад, нитрамидазол, метранизадол и др.), этот срок составил в среднем 9,6 койко-дней [15].

Применение нефармакологических методов при врожденной гипокоагуляции широко распространено в развитых

странах [16]. Гемофилия – заболевание, обусловленное нарушением процесса тромбопластинообразования в системе свертывания крови за счет снижения или полного отсутствия синтеза коагулирующих факторов свертывания крови – VIII, IX или XI [17]. Повторные кровоизлияния в крупные суставы у больных гемофилией приводят к ограничению физической активности, постепенной инвалидизации, длительным госпитализациям, серьезным социально-экономическим потерям. Разработка препаратов факторов свертывания крови произвела революцию в терапии врожденной гипокоагуляции, позволила увеличить продолжительность и качество жизни этих пациентов, снизила инвалидизацию и смертность [18]. Существенным недостатком является высокая стоимость препаратов и оттого ограничение доступности. По разным данным, затраты развитых стран на лечение гемофилии в 2020 г. достигнут 8–25 млрд долларов [19].

Исследование 2018 г., выполненное в Германии, подтвердило медицинскую и экономическую эффективность ЛФК у больных гемофилией [20]. В данном исследовании приняли участие пациенты с гемофилией, регулярно занимающиеся лечебной физкультурой (ЛФК) в течение 6 месяцев (основная группа) и больные гемофилией, физическая активность которых была обычной (контрольная группа). Отмечено, что в основной группе наряду с повышением качества жизни пациентов произошло снижение косвенных затрат (уменьшение визитов к врачу, уменьшение использования обезболивающих препаратов, уменьшение невыходов на работу). Наблюдаемое снижение затрат также было обусловлено снижением использования препарата фактора свертывания крови. Эти данные демонстрируют некоторый презентизм: в прошлом больным с гемофилией не рекомендовалось заниматься спортом, их с детства освобождали от физкультуры. В настоящее время спортивная медицина и реабилитация, проводимые в условиях тщательного гемостатического контроля (первичная профилактика) произвели революцию в менеджменте больных гемофилией в развитых странах, уменьшив их заболеваемость и смертность [21]. Обширный систематический обзор 2016 г. подтверждает существенную эффективность программ ЛФК у пациентов с врожденной гипокоагуляцией, указывая на то, что преимущества этого: снижение восприятия боли, увеличение мышечной силы и повышение активности, уменьшение количества травм [22].

По итогам немецкого проекта «Гемофилия и лечебная физкультура», заключающегося в оценке эффективности регулярных групповых занятий и самостоятельных домашних тренировок больных гемофилией в течение года, удалось установить, что значительно уменьшается боль, улучшается подвижность в суставах и такие важные физические показатели, как «сила и координация», «выносливость», «гибкость», «ритмичность походки», улучшается проприоцепция [23]. В настоящее время дети, «воспитанные» по данной системе, могут поддерживать близкое к идеальному физическое состояние, что позволяет им вести полноценный образ жизни, не отличающийся от сверстников. Национальный Фонд Гемофилии выступает за регулярную физическую активность, подчеркивая тот факт, что у неактивных детей с нарушением свертываемости крови чаще возникает спонтанное кровотечение, чем у активных [24]. J. Köiter и соавт. в своем исследовании отметили, что не было никакой связи между участием в спорте и по-

вышенным риском травмирования даже при длительных и частых тренировках. Их работа оценивала 99 детей с гемофилией, которые занимались спортом в среднем 5 раз в неделю; наиболее распространенными видами спорта в этой группе были плавание, теннис, гимнастика и аэробика. В ходе исследования ни у одного ребенка не развивалось ограничение движений в суставах [25]. По разным данным, для поддержания адекватной мышечной силы и снижения частоты травм требуется не менее 30–120 минут в день 2–4 раза в неделю физической активности для пациентов с гемофилией [26, 27]. В другом исследовании оценивали связь между риском получения травмы и интенсивностью занятий. Показано, что 25 из 44 пациентов с тяжелой формой гемофилии А или В в возрасте от 12 до 25 лет участвовали в физических нагрузках высокой интенсивности по крайней мере один раз в неделю, включая игры с мячом, ходьбу и бег. Исследования свидетельствуют о том, что у пациентов, которые участвуют в напряженных физических нагрузках, вероятность возникновения кровотечения не выше, чем у тех, кто участвует в менее напряженных занятиях; при этом увеличение физической активности не приводит к увеличению необходимости в использовании препарата фактора свертывания крови [28]. По данным проведенного в Финляндии исследования, в группе, где проводилась регулярная физиотерапия и реабилитация, боль по визуальной аналоговой шкале (VAS) снизилась на 26% по сравнению с контрольной группой, где не проводились занятия. Отмечено, что нелеченая группа чаще показывала обострение [29].

Безусловно, выбор вида физической активности, ее интенсивность и продолжительность должны быть обсуждены с гематологом и врачом ЛФК и предусматривать профилактическое применение концентратов фактора свертывания крови, а также надлежащие меры предосторожности со стороны методистов и инструкторов [2, 16, 21]. Программы ЛФК должны выполняться под присмотром специалистов, все упражнения должны быть подобраны индивидуально с учетом функциональных возможностей каждого пациента, конкретного поражения суставов, нарушений осанки. Идеальным организационным решением являются специально оборудованные залы на базе медицинских учреждений, где работают врачи-гематологи, скомплектованы группы для различных больных с ЗСК, объединенные общей целью, занятия с которыми проводят опытные инструкторы ЛФК. Нерациональное и чрезмерное применение физических нагрузок у гематологических пациентов может вести к трагическим последствиям. Нагрузка должна быть адекватно подобрана, все движения должны выполняться по мере нарастания сложности, медленно и постепенно, движения не должны выполняться через боль [30]. Необходимо учитывать, что у некоторых больных, например, страдающих гемофилией, существует хроническое ограничение определенных движений, и «нормальный» объем движений больше невозможен. В этих случаях цель упражнений состоит в том, чтобы предотвратить дальнейшую утрату функции и вернуть сустав или мышцу к ее обычному состоянию как можно скорее после окончания кровоизлияния [31]. Более подробно описана поэтапная методика восстановления коленного, голеностопного и локтевого суставов при гемартрозах у больных врожденной гипокоагуляцией в работах русских и зарубежных специалистов [30, 32].

ЛФК также является мощным психотерапевтическим средством, поскольку осуществляется в условиях активного участия личности больного в процессе упражнения и служит средством психофизического воздействия на организм человека. Это мощный антидепрессант. Увеличение в крови при физической нагрузке эндорфинов, по-видимому, также служит уменьшению боли [3, 4, 29].

В основе психологических направлений терапии боли лежит убеждение, что боль не просто является результатом телесного повреждения, но также имеет психологическую основу и находится под влиянием факторов внешней среды [33]. Психологические методы исследования должны использоваться у пациентов с длительно сохраняющейся, трудно купируемой болью, с коморбидными расстройствами настроения (тревога, депрессия). В психологической поддержке нуждаются пациенты, которым предстоит длительное лечение, множественные оперативные вмешательства, а также тем, кому проводится терапия опиоидными анальгетиками [34]. Широко использоваться должны немедикаментозные методы у тех пациентов, у которых стандартные методы лечения оказались неэффективными или вызвали недостаточно полный ответ, а также пациенты, у которых боль стала причиной серьезных проблем в социальной сфере. Негативное мышление пациента может поддерживать или усиливать боль. Благодаря развитию психологических методик преодоления боли, пациент обогатится изменять восприятие интенсивности боли, улучшает свою

способность справляться с ней и продолжать повседневную активность.

Существует ряд психологических подходов к лечению хронической боли: инсайт-ориентированные методы психотерапии, методы поведенческой терапии, метод биологической обратной связи, метод управляемых образов, гипноз и др. [33]. В настоящее время в мире получили большое развитие программы реабилитации (IPRP – Interdisciplinary Pain Rehabilitation Programs) пациентов с болевыми синдромами [34]. Считается, что у пациентов с хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата наиболее эффективны методики релаксации, которые позволяют больному самостоятельно влиять на реакцию поведенческой и симпатической активации, обусловленной болевым стимулом. Чтобы достичь психической релаксации, чаще всего применяются последовательное расслабление мышц тела.

Заключение

Все исследования свидетельствуют о медицинской и экономической эффективности нефармакологических методов лечения у гематологических и онкогематологических больных. Тем не менее дальнейших исследований требуют частные вопросы интенсивности и частоты тренировок, сопроводительной терапии при различных типах онкогематологических заболеваний.

Список литературы

1. Программное лечение заболеваний системы крови: сб. алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012, с. 515.
2. Battaglini C.L. Physical activity and hematological cancer survivorship. *Recent Results Cancer Res.* 2011; 186: 275–304. doi: 10.1007/978-3-642-04231-7_12.
3. Улащик В.С. Лечебная физическая культура. Физיותרпия. Универсальная медицинская энциклопедия. 2008; 308–315.
4. Dimeo F., Schwartz S., Fietz T., et al. Effects of endurance training on the physical performance of patients with hematological malignancies during chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2003 Oct; 11(10): 623–8. Epub 2003 Aug 26.
5. Schink K., Reljic D., Herrmann H.J., et al. Author information Whole-Body Electromyostimulation Combined With Individualized Nutritional Support Improves Body Composition in Patients With Hematological Malignancies – A Pilot Study. *Front Physiol.* 2018 Dec; 18(9): 1808. doi: 10.3389/fphys.2018.01808. eCollection 2018.
6. Mello M., Tanaka C., Dulley F.L. Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *one Marrow Transplant.* 2003 Oct; 32(7): 723–8.
7. Fukushima T., Nakano J., Ishii S., et al. Low-intensity exercise therapy with high frequency improves physical function and mental and physical symptoms in patients with haematological malignancies undergoing chemotherapy. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018 Nov; 27(6): e12922. doi: 10.1111/ecc.12922.
8. Cesarone M.R., Belcaro G., Agus G., et al. Management of superficial vein thrombosis and thrombophlebitis: status and expert opinion document. *Angiology.* 2007 Apr-May; 58 Suppl 1: 7S–14S; discussion 14S–15S.
9. Habermann T.M., Thompson C.A., LaPlant B.R., et al. Complementary and alternative medicine use among long-term lymphoma survivors: a pilot study. *Am J Hematol.* 2009 Dec; 84(12): 795–8. doi: 10.1002/ajh.21554.
10. Bodhise P.B., Dejoie M., Brandon Z., et al. Non-pharmacologic management of sickle cell pain. *Hematology.* 2004 Jun; 9(3): 235–7.
11. Rexilius S.J., Mundt C., Erickson Megel M., Agrawal S. Therapeutic effects of massage therapy and handling touch on caregivers of patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. *Oncol Nurs Forum.* 2002 Apr; 29(3): E35–44.
12. Jafari H., Jannati Y., Nesheli H.M., Hassanpour S. Effects of nonpharmacological interventions on reducing fatigue after hematopoietic stem cell transplantation. *J Res Med Sci.* 2017 Jan 27; 22:13. doi: 10.4103/1735–1995.199094.

References

1. Savchenko V.G., red. Software treatment of diseases of the blood system: a collection of diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system. M.: Praktika, 2012, с.515(In Russ.).
2. Battaglini C.L. Physical activity and hematological cancer survivorship. *Recent Results Cancer Res.* 2011; 186: 275–304. doi: 10.1007/978-3-642-04231-7_12.
3. Ulashchik V.S. Therapeutic physical training. [Fizioterapiya. Universal'naya medicinskaya enciklopediya]. 2008; 308–315. (In Russ.).
4. Dimeo F., Schwartz S., Fietz T., et al. Effects of endurance training on the physical performance of patients with hematological malignancies during chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2003 Oct; 11(10): 623–8. Epub 2003 Aug 26.
5. Schink K., Reljic D., Herrmann H.J., et al. Author information Whole-Body Electromyostimulation Combined With Individualized Nutritional Support Improves Body Composition in Patients With Hematological Malignancies – A Pilot Study. *Front Physiol.* 2018 Dec; 18(9): 1808. doi: 10.3389/fphys.2018.01808. eCollection 2018.
6. Mello M., Tanaka C., Dulley F.L. Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *one Marrow Transplant.* 2003 Oct; 32(7): 723–8.
7. Fukushima T., Nakano J., Ishii S., et al. Low-intensity exercise therapy with high frequency improves physical function and mental and physical symptoms in patients with haematological malignancies undergoing chemotherapy. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018 Nov; 27(6): e12922. doi: 10.1111/ecc.12922.
8. Cesarone M.R., Belcaro G., Agus G., et al. Management of superficial vein thrombosis and thrombophlebitis: status and expert opinion document. *Angiology.* 2007 Apr-May; 58 Suppl 1: 7S–14S.
9. Habermann T.M., Thompson C.A., LaPlant B.R., et al. Complementary and alternative medicine use among long-term lymphoma survivors: a pilot study. *Am J Hematol.* 2009 Dec; 84(12): 795–8. doi: 10.1002/ajh.21554.
10. Bodhise P.B., Dejoie M., Brandon Z., et al. Non-pharmacologic management of sickle cell pain. *Hematology.* 2004 Jun; 9(3): 235–7.
11. Rexilius S.J., Mundt C., Erickson Megel M., Agrawal S. Therapeutic effects of massage therapy and handling touch on caregivers of patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. *Oncol Nurs Forum.* 2002 Apr; 29(3): E35–44.
12. Jafari H., Jannati Y., Nesheli H.M., Hassanpour S. Effects of nonpharmacological interventions on reducing fatigue after hematopoietic stem cell transplantation. *J Res Med Sci.* 2017 Jan 27; 22:13. doi: 10.4103/1735–1995.199094.

13. Abramoff M.M., Lopes N.N., Lopes L.A., et al. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. *Photomed Laser Surg.* 2008. Aug 26(4); 393–400.
14. Cauwels R.G., Martens L.C. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2011. Apr; 12(2): 118–23.
15. Притыко Д.А., Сергеев Е.Ю., Тимохин Е.В., Гусев Л.И. Лазерная терапия при лечении осложнений химиотерапии в детской онкологии. *Лазерная медицина.* 2017; 3: 8–12.
16. Руководство по лечению гемофилии. Публикация Всемирной федерации гемофилии (ВФГ) Доступно на www.wfh.org.
17. Зозуля Н.И., Свирин П.В. Диагностика и лечение гемофилии. Национальные клинические рекомендации. Под редакцией академика В.Г. Савченко. Национальное Гематологическое Общество М., 2014; 38 с.
18. Воробьев А.И., ред. Руководство по гематологии. 3-е изд. М.: Ньюдиамед; 2005; т. 3.
19. GlobalData. Hemophilia A and B market to approach \$8 billion by 2026 [Internet]. GlobalData Plc. 2017 [cited 2018 Mar 1]. <https://www.globaldata.com/hemophilia-b-market-approach-8-billion-2026/>. Accessed 11 April 2018.
20. Koeberlein-Neu J., Runkel B., Hilberg T. Cost-utility of a six-month programmed sports therapy (PST) in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2018 May; 24(3): 385–394. doi: 10.1111/hae.13459.
21. De la Corte-Rodriguez H., Rodriguez-Merchan E.C. The role of physical medicine and rehabilitation in haemophilic patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013 Jan; 24(1): 1–9. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835a72f3.
22. Schäfer G.S., Valderramas S., Gomes A.R., et al. Physical exercise, pain and musculoskeletal function in patients with haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2016 May; 22(3): e119–29. doi: 10.1111/hae.12909.
23. Czepa D., von Mackensen S., Hilberg T. Haemophilia & Exercise Project (HEP): the impact of 1-year sports therapy programme on physical performance in adult haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013 Mar; 19(2): 194–9. doi: 10.1111/hae.12031.
24. Anderson A., Forsyth A. National Hemophilia Foundation. Playing it Safe. 2005. Available online: <http://www.hemophilia.ca/files/PlayingItSafe.pdf>.
25. Köiter J., van Genderen F.R., Brons P.P., et al. Participation and risk-taking behaviour in sports in children with haemophilia. *Haemophilia* 2009; 15: 686–94. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02006.x.
26. Heijnen L. The role of rehabilitation and sports in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14 Suppl 6: 45–51. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01889.
27. Seuser A., Böhm P., Wermes C. Early orthopaedic challenges in haemophilia patients and therapeutic approach. *Thromb Res* 2014; 134 Suppl 1: S61–7. doi: 10.1016/j.thromres.2013.10.022.
28. Tiktinsky R., Kenet G., Dvir Z., et al. Physical activity participation and bleeding characteristics in young patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2009; 15: 695–700.
29. Santavirta N., Solovieva S., Helkama O., et al. Musculoskeletal pain and functional ability in haemophilia A and B. *Physiotherapy and rehabilitation in haemophilia patients*. *Rheumatol Int.* 2001 Sep; 21(1): 15–9.
30. Осипова Р.О. Лечебная гимнастика для больных гемофилией. 2-е изд. исп. и доп. М., Айр Арт. 2006; 64.
31. Souza J.C., Simoes H.G., Campbell C.S., et al. Haemophilia and exercise. *Int J Sports Med.* 2012 Feb; 33(2): 83–8.
32. Малдер К. Лечебная гимнастика для больных гемофилией. Издание Всемирной федерации гемофилии. Всемирная федерация гемофилии, 2006.
33. Frischenschlager O. et al. Psychological management of pain// *Disabil. Rehabil* 2002; 24:416.
34. Coughtrey A., Millington A., Bennett S., et al. The Effectiveness of Psychosocial Interventions for Psychological Outcomes in Pediatric Oncology: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* 2018 Mar; 55(3): 1004–1017. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.09.022.
13. Abramoff M.M., Lopes N.N., Lopes L.A., et al. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. *Photomed Laser Surg.* 2008. Aug 26(4); 393–400.
14. Cauwels R.G., Martens L.C. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2011. Apr; 12(2): 118–23.
15. Prityko D.A., Sergeenko E.YU., Timohin E.V., Gusev L.I. [Laser therapy in the treatment of complications of chemotherapy in pediatric oncology]. *Lazernaya medicina.* 2017; 3. S. 8–12. (In Russ.).
16. Guidelines for the treatment of hemophilia. Publication of the World Federation of Hemophilia (WFG) Available at www.wfh.org. (In Russ.).
17. Zozulya N.I., Svirin P.V. [Diagnosis and treatment of hemophilia]. National clinical guidelines. Pod redakciej akademika V.G.Savchenko. Nacional'noe Gematologicheskoe Obshchestvo M., 2014. 38 s. (In Russ.).
18. Vorob'ev A.I., red. [Hematology manual]. 3rd ed.M.: N'yudiamed; 2005; t. 3. (In Russ.).
19. GlobalData. Hemophilia A and B market to approach \$8 billion by 2026 [Internet]. GlobalData Plc. 2017 [cited 2018 Mar 1]. <https://www.globaldata.com/hemophilia-b-market-approach-8-billion-2026/>. Accessed 11 April 2018.
20. Koeberlein-Neu J., Runkel B., Hilberg T. Cost-utility of a six-month programmed sports therapy (PST) in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2018 May; 24(3): 385–394. doi: 10.1111/hae.13459.
21. De la Corte-Rodriguez H., Rodriguez-Merchan E.C. The role of physical medicine and rehabilitation in haemophilic patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013 Jan; 24(1): 1–9. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835a72f3.
22. Schäfer G.S., Valderramas S., Gomes A.R., et al. Physical exercise, pain and musculoskeletal function in patients with haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2016 May; 22(3): e119–29. doi: 10.1111/hae.12909.
23. Czepa D., von Mackensen S., Hilberg T. Haemophilia & Exercise Project (HEP): the impact of 1-year sports therapy programme on physical performance in adult haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013 Mar; 19(2): 194–9. doi: 10.1111/hae.12031.
24. Anderson A., Forsyth A., National Hemophilia Foundation. Playing it Safe. 2005. Available online: <http://www.hemophilia.ca/files/PlayingItSafe.pdf>.
25. Köiter J., van Genderen F.R., Brons P.P., et al. Participation and risk-taking behaviour in sports in children with haemophilia. *Haemophilia* 2009; 15: 686–94. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02006.x.
26. Heijnen L. The role of rehabilitation and sports in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14 Suppl 6: 45–51. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01889.
27. Seuser A., Böhm P., Wermes C. Early orthopaedic challenges in haemophilia patients and therapeutic approach. *Thromb Res* 2014; 134 Suppl 1: S61–7. doi: 10.1016/j.thromres.2013.10.022.
28. Tiktinsky R., Kenet G., Dvir Z., et al. Physical activity participation and bleeding characteristics in young patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2009; 15: 695–700.
29. Santavirta N., Solovieva S., Helkama O., et al. Musculoskeletal pain and functional ability in haemophilia A and B. *Physiotherapy and rehabilitation in haemophilia patients*. *Rheumatol Int.* 2001 Sep; 21(1): 15–9.
30. Osipova R.O. Therapeutic gymnastics for patients with hemophilia. 2nd ed. M., Air Art. 2006, 64. (In Russ.).
31. Souza J.C., Simoes H.G., Campbell C.S., et al. Haemophilia and exercise. *Int J Sports Med.* 2012 Feb; 33(2): 83–8.
32. Malder K. Therapeutic gymnastics for patients with hemophilia. *Vsemirnaya federaciya gemofilii*, 2006. (In Russ.).
33. Frischenschlager O. et al. Psychological management of pain. *Disabil. Rehabil* 2002; 24: 416.
34. Coughtrey A., Millington A., Bennett S., et al. The Effectiveness of Psychosocial Interventions for Psychological Outcomes in Pediatric Oncology: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* 2018 Mar; 55(3): 1004–1017. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.09.022.

Поступила 03.05.2019

Received 03.05.2019