

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-4-396-411>

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Спирин М. В., Галстян Г. М., Дроков М. Ю., Кузьмина Л. А., Клясова Г. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) невозможно без центрального венозного катетера (ЦВК).

Цель — определить тактику обеспечения венозного доступа при проведении алло-ТГСК.

Материалы и методы. В проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование включены 146 больных (70 мужчин и 76 женщин, медиана возраста 37 лет), которым выполнена первая алло-ТГСК. Перед кондиционированием устанавливали один из видов ЦВК: силиконовые двухпросветные туннелируемые катетеры Хикмана или Леонарда (Bard Access System) или полиуретановые нетуннелируемые ЦВК (Certofix Duo или катетеры с антибактериальным покрытием Certofix "Protect" Duo, B. Braun). Регистрировали ранние осложнения, механические осложнения, катетер-ассоциированные тромбозы (КАТ), катетер-ассоциированную инфекцию (КАИК), туннельную инфекцию и инфекцию выходного отверстия.

Результаты. Всего установили 320 ЦВК (146 перед алло-ТГСК и 174 — в посттрансплантационном периоде), из них 259 нетуннелируемых и 61 туннелируемый ЦВК. Нетуннелируемые ЦВК эксплуатировали от 1 до 123 дней (медиана 22 дня), туннелируемые ЦВК — 9–621 день (медиана 146 дней). При использовании нетуннелируемых ЦВК выявлено 2,7 % (1,0/1000 катетеро-дней) механических осложнений и 9 % КАТ (1,4/1000 катетеро-дней). При использовании туннелируемых ЦВК были следующие осложнения: случайное удаление — 1 (1,6 %), разрыв катетера — 4 (6,5 %), КАТ выявили у 5 (8,2 %) больных (0,3/1000 катетеро-дней); обструкция катетера — у 18 (29,5 %) больных, из них у 14 (77,7 %) функция ЦВК восстановлена, у 4 (22,3 %) — катетер удален. Инцидентность КАИК нетуннелируемых ЦВК — 4,4/1000 катетеро-дней, туннелируемых ЦВК — 1,5/1000 катетеро-дней. Не выявлено значимых различий вероятности развития КАИК между нетуннелируемыми ЦВК с антибактериальным покрытием и без покрытия ($p = 0,298$), а также между нетуннелируемыми и туннелируемыми ЦВК в первые 28 дней от момента установки ($p = 0,424$). Риск развития КАИК при использовании туннелируемых ЦВК увеличивался после 150-го дня эксплуатации.

Заключение. Проведение алло-ТГСК возможно с использованием любого типа ЦВК. Не выявлено преимуществ использования нетуннелируемых ЦВК с антибактериальным покрытием по сравнению с нетуннелируемыми ЦВК без антибактериального покрытия. Применение туннелируемых ЦВК позволяет, в отличие от нетуннелируемых ЦВК, использовать один катетер на протяжении всего трансплантационного и посттрансплантационного периодов, при этом длительность использования туннелируемого ЦВК не должна превышать 150 дней, потому что при более длительном использовании резко увеличивается риск его инфицирования.

Ключевые слова: центральный венозный катетер, туннелируемый катетер, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, катетер-ассоциированная инфекция кровотока

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Спирин М.В., Галстян Г.М., Дроков М.Ю., Кузьмина Л.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Обеспечение центрального венозного доступа при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология. 2019; 64(4): 396–411. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-4-396-411>

PROVISION OF CENTRAL VENOUS ACCESS DURING ALLOGENEIC HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Spirin M. V., Galstyan G. M.*, Drokov M. Yu., Kuzmina L. A., Klyasova G. A., Parovichnikova E. N., Savchenko V. G.

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The transplantation of allogeneic haematopoietic stem cells (allo-HSCT) is impossible without a central venous catheter (CVC).

Aim. To determine an optimal approach to providing venous access during allo-HSCT.

Materials and methods. This prospective, non-randomised, single-centre study included 146 patients (70 men and 76 women, median age 37 years) who underwent the first allo-HSCT. Prior to conditioning, one of the following CVCs was placed: Hickman or Leonard tunnelled double-lumen silicone catheters (BardAccessSystem); polyurethane non-tunnelled CVCs without (Certofix Duo, B. Braun) or with an antibacterial coating (Certofix Protect Duo, B. Braun). The following complications were recorded: early complications, mechanical complications, catheter-associated thrombosis (CAT), catheter-related bloodstream infections (CRBSI), as well as catheter exit-site and tunnel infections.

Results. A total of 320 CVCs were placed (146 prior to allo-HSCT and 174 in the post-transplant period); 259 of the CVCs were non-tunnelled and 61 were tunnelled. Non-tunnelled CVCs were used for 1–123 days (median 22 days), whereas tunnelled CVCs were implanted for 9–621 days (median 146 days). The use of non-tunnelled CVCs was associated with 2.7 % (1.0/1000 catheter days) of mechanical complications and 9 % of CAT (1.4 / 1000 catheter days). The use of tunnelled CVCs was associated with the following complications: accidental removal — 1 (1.6 %), catheter rupture — 4 (6.5 %), CAT — 5 (8.2 %) patients (0.3 / 1000 catheter days); 18 (29.5 %) patients exhibited catheter obstruction, with CVC function being restored in 14 (77.7 %) patients, whereas in 4 (22.3 %) patients the CVC was removed. The incidence of CRBSI associated with non-tunnelled and tunnelled CVCs was 4.4 and 1.5 per 1000 catheter days, respectively. The study revealed no significant differences in the probability of developing CRBSI between non-tunnelled CVCs with and without antibacterial coating ($p = 0.298$), as well as between non-tunnelled and tunnelled CVCs in the first 28 days after the catheter placement ($p = 0.424$). The risk of developing CRBSI when using tunnelled CVCs increased after 150 days of use.

Conclusion. Allo-HSCT can be performed using any CVC type. Our study revealed no advantages in employing non-tunnelled CVCs with an antibacterial coating compared to those having no coating. Tunnelled CVCs (as opposed to non-tunnelled ones) provide the opportunity to employ a single catheter throughout the entire transplantation and post-transplant period. It should be noted that tunnelled CVCs should not be used for more than 150 days, since prolonged use of such CVCs significantly increases the risk of infection.

Keywords: central venous catheter, tunnelled catheter, haematopoietic stem cell transplantation, catheter-associated bloodstream infection

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Spirin M.V., Galstyan G.M., Drokov M.Yu., Kuzmina L.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Provision of central venous access during allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2019; 64(4):396–411 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-4-396-411>

Введение

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является важным этапом лечения опухолевых заболеваний системы крови [1]. Однако проведение алло-ТГСК без сосудистого доступа невозможно как при кондиционировании, когда требуются инфузии больших объемов (до 3–6 л/сут.) растворов перед ТГСК, так и в посттрансплантационном периоде, когда могут возникнуть различные осложнения (геморрагические и инфекционные, острая и хроническая реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), гемолиз и др.), для лечения которых проводятся трансфузии компонентов крови, парентеральное питание, антибиотикотерапия, иммуносупрессивная и/или цитостатическая терапия. [2]. В общей сложности, в надежном сосудистом доступе эта категория больных нуждается от нескольких месяцев до года, причем как в стационарных, так и амбулаторных условиях [2]. Использование с этой целью периферического венозного доступа неприемлемо, поскольку большинство вводимых растворов являются препаратами раздражающего действия, а их случайное попадание в подкожную клетчатку может привести к ее некрозу [3]. Помимо этого, у многих больных вследствие проводимой ранее химиотерапии нередко отсутствуют доступные периферические вены. Поэтому, как при проведении ТГСК, так и в посттрансплантационном периоде, больные нуждаются в долговременном центральном венозном доступе. Он может быть осуществлен через подключичную, аксиллярную, яремную вены, а при невозможности катетеризировать вены бассейна верхней поллой вены — через бедренную вену [4]. Каждый из этих доступов имеет свои преимущества и недостатки [5].

В зарубежной литературе широко обсуждается проблема венозного доступа при ТГСК [6, 7]. В России, учитывая большие расстояния, на которых могут находиться больные после выписки из стационара, недостаточную оснащенность медицинских учреждений и отсутствие опыта работы медицинского персонала с долговременным сосудистым доступом, проблемы с домашним и амбулаторным лечением, подходы к решению проблемы обеспечения сосудистого доступа при ТГСК могут отличаться. На каком этапе ТГСК какой центральный венозный катетер (ЦВК) следует использовать (туннелируемый, нетуннелируемый, периферически имплантируемый ЦВК или порт-систему), каков режим и длительность использования ЦВК на различных этапах ТГСК, каковы механические, тромботические и инфекционные осложнения катетеризации — на все эти вопросы в отечественной литературе нет ответов.

Цель исследования — определение тактики обеспечения венозного доступа при проведении алло-ТГСК.

Материалы и методы

В проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование были включены 146 больных (70 мужчин и 76 женщин) в возрасте от 17 до 66 лет (медиана (Me) — 37 лет), которым выполнили алло-ТГСК с сентября 2016 г. по октябрь 2018 г.

Критериями включения в исследование были:

- возраст старше 18 лет;
- необходимость проведения алло-ТГСК;
- подписанное информированное согласие на установку ЦВК;
- больные, которым провели первую алло-ТГСК.

Всего выполнено 146 ТГСК больным острыми лейкозами (106), неходжкинскими лимфомами (9), миелодиспластическим синдромом (15), апластической анемией (6), множественной миеломой (3) и хроническими миелопролиферативными заболеваниями (7). От неродственных доноров выполнено 73 (50 %) алло-ТГСК, от родственных — 73 алло-ТГСК, из которых 23 ТГСК от гаплоидентичных доноров (16 %).

Для обеспечения сосудистого доступа всем больным до начала кондиционирования перед алло-ТГСК устанавливали один из видов ЦВК:

- силиконовые двухпросветные туннелируемые ЦВК (ЦВК_т): катетеры Хикмана и Леонарда (Bard Access System) с наружным диаметром 12 и 10 Fr соответственно;
- полиуретановые нетуннелируемые ЦВК (ЦВК_{нт}) (Certofix Duo, B.Braun) без антибактериального покрытия, внешний диаметр 7 Fr;
- полиуретановые нетуннелируемые ЦВК (ЦВК_{нт}) с антибактериальным покрытием (полигексанида метакрилат) (Certofix Protect Duo, B.Braun), внешний диаметр 7 Fr.

Выбор того или иного ЦВК определялся предпочтениями лечащего врача и больного.

Для установки нетуннелируемых ЦВК использовали стандартную технику катетеризации по Сельдингеру [8], для установки катетеров Хикмана — модифицированную технику по Сельдингеру с разламывающимся интродьюсером [9]. Установку всех ЦВК выполняли с ультразвуковым контролем пункции сосуда (аппарат "Toshiba Viamo" SSA-640A, Toshiba Medical Systems Corporation, Япония), используя линейный датчик с частотой 10 МГц [10]. Правильность установки дистального конца ЦВК_{нт} определяли с помощью внутрисердечного электрода и ЭКГ-мониторинга, для чего до катетеризации подключали больного к монитору ЭКГ, а после пункции вены и проведения катетера соединяли металлический проводник с ЭКГ-адаптером (Certodyn, B. Braun), подключенному к красному электроду ЭКГ. Попадание кончика катетера в полость правого предсердия верифицировали по появлению заостренной формы зубца R на ЭКГ и увеличению его амплитуды [11, 12, 13]. Для позиционирования

дистального конца туннелируемых ЦВК использовали рентгеновскую С-дугу, дистальный конец катетера устанавливали у каваатриального соединения, подтверждая правильность установки одним из методов:

- на рентгенограмме грудной клетки дистальный конец ЦВК должен был находиться между V и VI грудными позвонками [14];
- в качестве анатомического маркера катетера использовали карину трахеи: каваатриальное соединение находится на 3 см ниже карины [15];
- ориентиром для позиционирования дистального конца ЦВК являлся также правый трахеобронхиальный угол [16], который соответствует верхней границе верхней полой вены. Каваатриальное соединение находится на 3 см ниже этого угла;
- рентгенологическим ориентиром впадения ВПВ в правое предсердие также считали пересечение дуги правой границы сердца и линии, идущей вдоль правой границы средостения [17].

Регистрировали механические осложнения, ранние и поздние осложнения катетеризации, длительность нахождения ЦВК в вене, количество ЦВК, установленных у каждого больного в течение года. Период наблюдения в течение одного года был выбран потому, что в течение этого времени обычно возникают осложнения, обусловленные алло-ТГСК (РТПХ, инфекционные осложнения), требующие лечения с использованием сосудистого доступа [2].

Нетуннелируемые ЦВК удаляли в случае возникновения поздних или механических осложнений и при выписке больного из стационара.

Туннелируемые ЦВК при выявлении катетерассоциированной инфекции кровотока (КАИК) подвергали санации [18], что позволяло сохранить сосудистый доступ и использовать катетер при амбулаторном лечении и во время повторных госпитализаций. При выписке больных из стационара на катетеры Хикмана устанавливали клапаны Salsite (B. Braun), которые открываются во время аспирации, когда в катетере создается отрицательное давление, и при инфузии когда возникает положительное давление в катетере. Для санации использовали антимикробные «замки» с препаратами или без препаратов на основе тауролидина (TauroLock®, TauroPharm GmbH) [19] в дополнение к проводимой системной антибактериальной терапии. Список используемых препаратов, их концентраций и экспозиции в просвете катетера представлен в таблице 1.

При выявлении полной или частичной (один ход) обструкции катетера для восстановления его проходимости использовали препараты с урокиназой в дозировке 5000 ME/мл (TauroLockU25000, TauroPharm GmbH) с экспозицией от 30 до 120 минут [20]. При отсутствии эффекта процедуру повторяли, но не более 2 раз.

Объем препаратов для заполнения как при санации, так и при обструкции катетера, был различным, зависел от длины катетера, но не превышал 1,6 мл. Удаляли катетеры Хикмана при неэффективности санации, выявлении катетер-ассоциированного тромбоза (КАТ) или механических осложнений, а также в связи с завершением лечения больного.

Основные понятия

Ранние осложнения — осложнения, обусловленные непосредственно процедурой катетеризации (гематомы, случайная пункция артерии, пневмоторакс).

Поздние осложнения — осложнения, возникшие в процессе эксплуатации катетера (КАТ, КАИК, туннельная инфекция, инфекция выходного отверстия).

Механические осложнения — поломка/нарушение функции катетера, его повреждение при установке, дислокация и случайное удаление катетера.

Катетер-ассоциированный тромбоз (КАТ) — сочетание клинических (гиперемия, отек, боль, усиление подкожного сосудистого рисунка) и инструментальных

Таблица 1. Антибактериальные препараты, применявшиеся в качестве антимикробных «замков» для санации туннелируемого катетера
Table 1. Antibacterial drugs used as antimicrobial "locks" for the sanitation of a tunneled catheter

Название препарата	Концентрация препарата (мг/мл) Drug concentration (mg/mL)	Экспозиция (часы, минимум — максимум) Exposition (hours minimum-maximum)
Амикацин Amikacin	50	4–12
Цефоперазон/сульбактам Cefoperazone-sulbactam	100	8–10
Меропенем Meropenem	100	2–12
Имипенем/циластатин Imipenem/cilastatin	50	2–8
Колистиметат натрия Colistimethatum natrium	25 (300 000 ME)	4–12
Ванкомицин Vancomycin	5	1–12
Даптомисин Daptomicyn	5	1–8

(выявление при ультразвуковом исследовании в просвете сосуда гиперэхогенного образования, препятствующего смыканию стенок вен при компрессии датчиком, дефект контрастирования сосудов в доплеровском режиме, при ангиографии) признаков тромбоза в месте установки катетера или на протяжении сосуда.

Катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК) — наличие положительной гемокультуры на 2 часа раньше в образце крови, взятом из ЦВК, чем в образце крови, взятом из периферической вены, или выделение микроорганизмов в количестве $\geq 10^2$ при микробиологическом исследовании дистального отрезка катетера количественным методом [18].

Туннельная инфекция — местное воспаление по ходу сформированного туннеля от места выходного отверстия катетера до манжеты или с локализацией только в области фиксации манжеты.

Инфекция выходного отверстия — местное воспаление, с локализацией только в месте выхода катетера на поверхность кожи.

Статистика

Статистический анализ данных проводили с использованием статистического пакета IBM SPSS v.23 (США). Для проверки нормальности распределения был использован критерий Шапиро—Уилка. Для оценки вероятности КАИК, КАТ, а также удаления ЦВК вследствие КАИК был использован метод Каплана—Мейера. Для сравнения двух кривых применялся лог-ранк тест. Для оценки влияния различных независимых факторов на вероятность удаления ЦВК вследствие развития КАИК или КАТ была использована модель пропорциональных рисков Кокса. Для визуальной оценки плотности риска развития КАИК в тот или иной момент времени был использован график ядерной оценки функции риска (ядро Епанечникова). При построении были учтены рекомендации К.Р. Несс и соавт. [21], согласно которым построение графика ядерной оценки функции риска (ядро Епанечникова) проводилось лишь до момента когда расчетное число «пациентов, подвергаемых риску», было более 10 [22].

Таблица 2. Распределение ЦВК по периодам наблюдения
Table 2. Distribution of CVC by observation periods

Тип катетера	Количество ЦВК в разные периоды, n (%) Number of CVCs in different periods, n (%)	
	трансплантация transplantation period	посттрансплантационный период posttransplantation period
Нетуннелируемые ЦВК (n = 259)	90 (61,6)	169 (97,1)
ЦВК без антибактериального покрытия (n = 175) Non-coated CVCs (n = 175)	33 (22,6)	142 (81,6)
ЦВК с антибактериальным покрытием (n = 84) Antibacterial-coated CVCs (n = 84)	57 (39)	27 (15,5)
Туннелируемые ЦВК (n = 61) Tunneled CVCs (n = 61)	56 (38,4)	5 (2,9)

Для оценки ранних и поздних осложнений был использован показатель инцидентности событий на 1000 катетеро-дней [23]. Данные представлены в виде медианы, межквартильного интервала (МКИ) (25–75 %), минимального и максимального значений, частоты возникновения, показателя инцидентности. Порог статистической значимости p был принят равным 0,05.

Результаты

Всего за время наблюдения было установлено 320 ЦВК, из них 146 (45,6 %) перед проведением аллотгск и 174 (54,4 %) — в посттрансплантационном периоде. Перед ТГСК установлены 90 нетуннелируемых и 56 туннелируемых ЦВК, в посттрансплантационном периоде — 169 нетуннелируемых и 5 туннелируемых ЦВК (табл. 2).

Нетуннелируемые ЦВК. При использовании нетуннелируемых ЦВК у одного больного за время проведения ТГСК и в посттрансплантационном периоде было установлено от 1 до 10 (медиана — 2) ЦВК. Длительность эксплуатации катетера составила от 1 до 123 дней (медиана — 22 дня). Яремным доступом было установлено 172 (66,4 %) ЦВК, аксиллярным — 73 (28,2 %) ЦВК и бедренным — 14 (5,4 %) ЦВК.

Ранние осложнения

При катетеризации центральных вен ранение магистральных артерий было в 2 (0,8 %) случаях, постпункционные гематомы — в 4 (1,5 %) случаях. Не было ни одного случая пневмоторакса или гемоторакса.

Поздние осложнения

Выявлено 2,7 % (1,0/1000 катетеро-дней) механических осложнений (перекрут, поломка катетера), потребовавших переустановки ЦВК, 23 (9 %) случаев КАТ (1,4/1000 катетеро-дней) и 73 (23 %) случаев КАИК (4,4/1000 катетеро-дней).

Туннелируемые ЦВК

При использовании туннелируемых ЦВК у одного больного на время кондиционирования, ТГСК и посттрансплантационного периода было установле-

но от 1 до 2 катетеров. Медиана длительности использования туннелируемых ЦВК составила 146 дней (от 9 до 621 дня). Через яремную вену было имплантировано 47 (77 %), через аксиллярную вену — 11 (18 %) катетеров. У 3 (5 %) больных в связи со стенозом верхней полой вены, обусловленным предшествующим лечением (множественными катетеризациями, лучевой терапией), туннелируемые ЦВК были установлены в нижнюю полую вену через общую бедренную вену, при этом проксимальный конец катетера через подкожный туннель выводили в область мезогастрия.

Ранние осложнения. При катетеризации центральных вен ранение магистральных артерий было в 2 (3,3 %) случаях, постпункционная гематома — в 1 (1,6 %) случае. Не было ни одного случая пневмоторакса или гемоторакса. В 2 (3,3 %) случаях мягкий силиконовый катетер был поврежден при установке.

Поздние осложнения. Выявлено 5 (8,2 %) КАТ (0,3/1000 катетеро-дней) и 24 (39 %) КАИК (1,5/1000 катетеро-дней); инфекция выходного отверстия выявлена у 11 (18 %) больных (1,2/1000 катетеро-дней) и в 8 (72,7 %) случаях была успешно вылечена консервативно. У 3 (27,3 %) больных (0,3/1000 катетеро-дней) инфекция выходного отверстия сочеталась с инфекцией подкожного канала, что потребовало удаления катетера во всех случаях.

Из механических осложнений, связанных с эксплуатацией туннелируемых катетеров, были: случайное удаление катетера — 1 (1,6 %) случай, разрыв силиконового катетера при промывании, введении рентгенконтрастного препарата с помощью автоматического

насоса — у 4 (6,5 %) больных (0,42/1000 катетеро-дней), обструкция катетера — у 18 (29,5 %) больных (1,9/1000 катетеро-дней), что потребовало удаления катетера у 4 больных. В 14 случаях функция катетера была восстановлена.

Сравнение различных видов катетеров

При сравнении разных видов ЦВК установлено, что медиана длительности использования от момента установки до инфицирования катетера составила 19 дней (МКИ 10–42 дня) — для нетуннелируемых ЦВК без антибактериального покрытия, 22 дня (МКИ 17–24 дня) — для нетуннелируемых ЦВК с антибактериальным покрытием и 85 дней (МКИ 22,25–155,75 дня) — для туннелируемых ЦВК.

Всего при использовании нетуннелируемых и туннелируемых ЦВК было зафиксировано 97 случаев КАИК. Чаще выявляли грамположительные микроорганизмы — 56,7 % ($n = 55$) случаев, в 38,1 % ($n = 37$) — грамотрицательные, *Candida spp.* — в 5,2 % ($n = 5$) случаев. Основными грамположительными микроорганизмами были коагулазонегативные *Staphylococcus* — 56,3 % ($n = 31$) и *Enterococcus faecium* — 20 % ($n = 11$); грамотрицательными — *Klebsiella pneumoniae* — 29,7 % ($n = 11$) и *Escherichia coli* — 24,3 % ($n = 9$).

С помощью модели Кокса проведен анализ 30 дневной вероятности КАИК в зависимости от типа нетуннелируемого ЦВК при алло-ТГСК. Не выявлено статистически значимых различий в вероятности инфицирования между катетерами с антибактериальным покрытием и без антибактериального покрытия

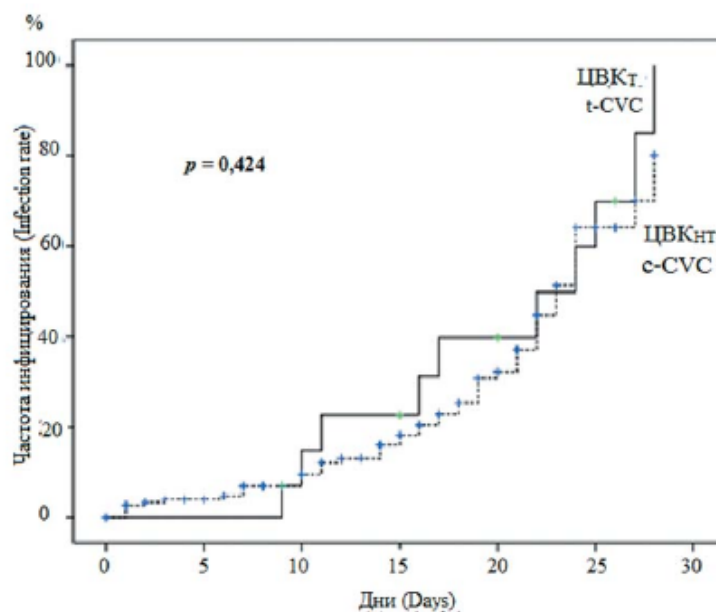


Рисунок 1. Частота инфицирования ЦВК в первые 28 дней от установки ЦВКнт — ЦВК нетуннелируемые, ЦВКт — ЦВК туннелируемые
Figure 1. The frequency of CVC infections during first 28 days from the CVC implantation. CVCnt — non-tunneled CVCs, CVT — tunneled CVCs

($p = 0,298$), т.е. применение нетуннелируемых ЦВК с антибактериальным покрытием не уменьшало вероятности их инфицирования в течение 30 дней по сравнению с нетуннелируемыми ЦВК без антибактериального покрытия.

Отсутствие значимых преимуществ ЦВК с антибактериальным покрытием перед ЦВК без покрытия при оценке вероятности развития КАИК позволило для дальнейшего анализа объединить их в одну группу и сравнить с туннелируемыми ЦВК.

При оценке вероятности развития КАИК значимых различий между группами нетуннелируемых и туннелируемых ЦВК в первые 28 дней от момента установки не получено ($p = 0,424$) (рис. 1).

В то же время длительность эксплуатации ЦВК, установленных перед трансплантацией, как правило, превышает 30 дней. Так, 95 % процентиль времени стояния нетуннелируемых ЦВК составил 74 дня. В этот период вероятность удаления туннелируемых ЦВК в связи с КАИК значимо ниже, чем при использовании нетуннелируемых, $p = 0,037$ (рис. 2).

Проведена оценка длительности эксплуатации, частоты и инцидентности КАИК туннелируемых и нетуннелируемых ЦВК в два периода времени: от момента установки до 100-го дня после алло-ТГСК и затем в оставшееся время в течение года.

Отдельно был оценен период первых 100 дней после алло-ТГСК. В течение этого периода медиана установленных ЦВК на 1 больного составила для нетуннелируемых ЦВК 2 (от 1 до 7), а туннелируемых 1 (1–2). Медиана длительности эксплуатации нетуннелируемых ЦВК составила 24 (от 1 до 93) дней, а туннелируемых ЦВК — 59 (от 9 до 100) дней. Инцидентность КАИК нетуннелируемых ЦВК составила 7,5/1000 катетеро-дней, а для туннелируемых ЦВК — 1/1000 катетеро-дней.

В течение года одному больному было установлено до 10 нетуннелируемых ЦВК, медиана длительности эксплуатации которых составила 29 (от 1 до 123) дней. Туннелируемые ЦВК, повторно были установлены у 2 больных. Длительность эксплуатации туннелируемых ЦВК в течение года составила 131 день (от 9 до 331 дня). Инцидентность КАИК нетуннелируемых ЦВК составила 4,7/1000 катетеро-дней, а туннелируемых ЦВК — 1,6/1000 катетеро-дней.

Таким образом, в среднесрочной (до 100 дней) и долгосрочной перспективе длительность эксплуатации туннелируемых ЦВК в 2,5 и 4,5 раза больше, чем нетуннелируемых, при меньшем количестве катетеров, установленных одному больному (2 против 10, соответственно, $p = 0,0001$). Инцидентность КАИК в первые 100 дней после алло-ТГСК при использовании нетуннелируемых ЦВК была в 7 раз больше, чем туннелируемых, а при оценке за год использования — в 3 раза больше.

Исходя из того, что туннелируемый ЦВК используется как при проведении алло-ТГСК, так и при амбулаторном лечении, выполнена визуальная оценка плотности риска развития КАИК в посттрансплантационном периоде. Для этого был использован график ядерной оценки функции риска (ядро Епанечникова) (рис. 3).

На рисунке 3 видно, что рост ядерной оценки функции риска КАИК происходит до 100 дней, то есть в период, когда больные еще получают лечение, связанное с самой трансплантацией, а также переживают период приживания трансплантата (до 30-го дня) и развития РТПХ (до 100 дня) у части больных, т.е. периоды, в которые частота инфекционных осложнений крайне высока. После этого риск КАИК снижается, что связано с приживлением трансплантата, восстановлением показателей периферической крови, эффективным лечением аллоиммунных осложнений, началом амбулаторного лечения. Как видно на рисунке 3, после 150-го дня риск КАИК у больных с туннелируемым ЦВК начинает снова нарастать.

Обсуждение

Модернизация R. Hickman в 1975 г. туннелируемого катетера Бровиака совершила революцию в обеспечении сосудистого доступа у больных, нуждающихся в трансплантации костного мозга [24]. R. Hickman и соавт. [25] в статье о применении модифицированного катетера Бровиака сообщили о 38 % инфекционных осложнений, что, по мнению авторов, являлось приемлемым показателем. В 1980 г. J. Bjeletich и R. Hickman [26] опубликовали работу, в которой подробно изложили основные постулаты по предотвращению инфекционных и тромботических осложнений при эксплуатации туннелируемых катетеров, и уже через два года инфицирование однопросветных катетеров составило 27 %, а двухпросветных — 17,5 % [27].

В литературе существует несколько определений инфекций кровотока, обусловленных центральным венозным катетером: инфекции кровотока, связанные с катетером (CRBSI, catheter-related bloodstream infections), инфекции кровотока, ассоциированные с катетером (CABSI, catheter associated blood stream infections), инфекции кровотока, ассоциированные с центральными венозными катетерами (CLABSI, central line-associated blood stream infection) и др. [28]. J. Hiemenz и соавт. [29] отметили, что риск инфекционных осложнений колеблется от 9 до 80 % в зависимости от популяции больных и определения с катетер-ассоциированной инфекции. D. Tomlinson и соавт. [30], проанализировав 191 публикацию, посвященную данной тематике, установили, что термины, используемые в статьях, различны, и это не дает возможности проанализировать результаты, а в 39 случаях авторы статей не дали определения вовсе.

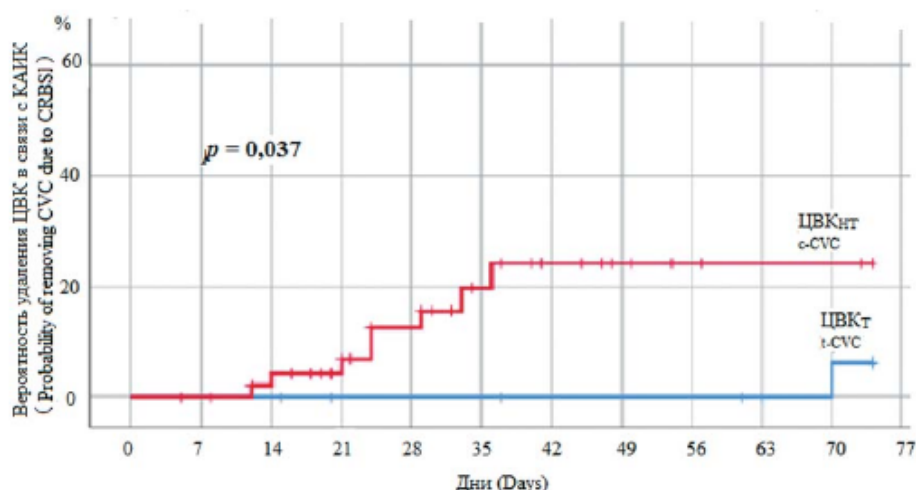


Рисунок 2. Вероятность удаления ЦВК в связи с инфицированием. ЦВК_{нт} – ЦВК нетуннелируемые, ЦВК_т – ЦВК туннелируемые
Figure 2. Probability of CVC removal due to CRBSI. c-CVC – common CVCs, t-CVC – tunneled CVCs

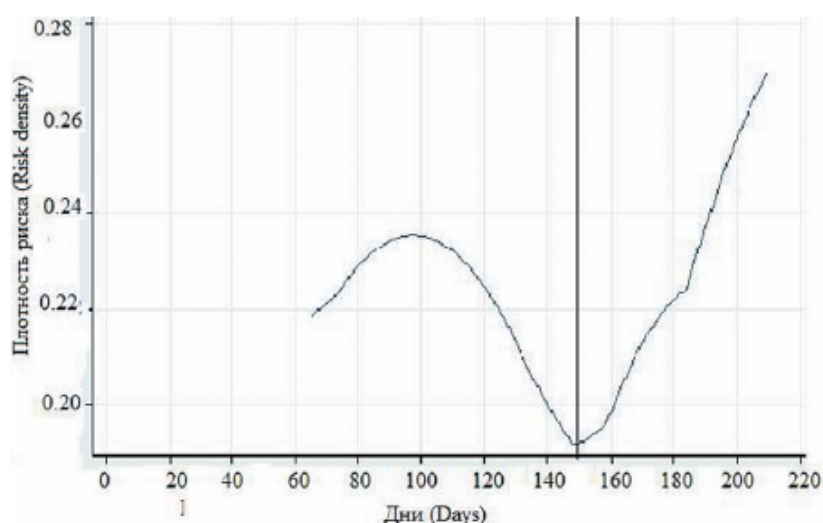


Рисунок 3. График ядерной оценки функции риска (ядро Епанечникова) развития КАИК при использовании туннелируемых ЦВК
Figure 3. The plot of nuclear risk assessment function (Epanechnikov core) of the development of the CRBSI with the use of tunneled CVCs

S. Ray и соавт. [31] опубликовали отчет, посвященный проблемам, которые возникли при установке и использовании 560 туннелируемых катетеров. Авторы сообщили, что у 31,3 % больных были осложнения при установке катетера. Чаще всего это были аритмии (13,9 %), пункция артерий (3,8 %), пневмоторакс (1,6 %). Катетеры в среднем использовали в течение 91 дня. 40 % катетеров было удалено в связи с прекращением терапии, 30,2 % — из-за осложнений, которые включали сепсис, миграцию катетера, КАТ или окклюзию просвета ЦВК. Из возбудителей сепсиса чаще всего выявляли *Staphylococcus epidermidis*. Схожие данные сообщили С. Rotstein и соавт., обратив внимание на инфекцию подкожного туннеля, частота которой составила 2 % [32]. В результате воспалительной реак-

ции вокруг муфты образуется фиброзная ткань и удерживает катетер, не давая ему смещаться. Это занимает от 2 до 4 недель [33]. В то же время в связи с наличием свободного конца муфты препятствует экстралюминальному распространению инфекции. В период врастания манжеты существует высокий риск случайного смещения/удаления катетера [34]. В настоящем исследовании случайное (непредвиденное) удаление катетера Хикмана было зафиксировано у 1 (1,6 %) больного. Для снижения риска случайного удаления были применены и введены в практику методы прошивания катетера вокруг муфты, что позволяет обжимать катетер тканями и препятствует его смещению [33, 35–38]. По мнению J. Niemenz и соавт. [29], удаление туннелируемого катетера в связи с лихорадкой при отсутствии

микробиологических доказательств того, что катетер может быть источником инфекции, является необоснованным подходом. Необходимо эмпирически назначать антибактериальные средства, а также соблюдать асептику и правильный уход за катетером [29].

D. Benezga и соавт. [39] после анализа эксплуатации 488 туннелируемых катетеров сообщили о 61 % успешного лечения сепсиса и 69 % успешного лечения инфекции выходного отверстия без удаления катетера, однако отметили, что в 15 (75 %) из 20 эпизодов туннельной инфекции консервативное лечение было неэффективным, и потребовалось удаление катетера. Данные, полученные в настоящем исследовании, во многом схожи с результатами D. Benezga и соавт. [39]. В случае с инфекцией выходного отверстия частота успешного лечения составила 72,7 %, при туннельной инфекции удаление потребовалось в 100 % случаев. При применении антимикробных «замков» при лечении КАИК были успешно санированы 65,2 % туннелируемых ЦВК.

Существуют различные варианты санации туннелируемых катетеров: с использованием антимикробных «замков», этанола, препаратов для консервации [28]. Использование антимикробных «замков» преследует цель достичь в ограниченном пространстве концентрации лекарственного препарата, в несколько раз превышающей минимальную ингибирующую концентрацию для данного возбудителя, и предотвратить возможное образование биопленки [40].

S. Zanvar и соавт. [41] сообщили о результатах санации туннелируемых ЦВК, установленных 224 онкогематологическим больным при проведении ТГСК. КАИК была выявлена у 10,7 % больных. Частота успешной антибактериальной терапии была выше в группе, где использовали антимикробный «замок», по сравнению с группой, где применялось только системное воздействие (86,6 % против 55,5 %) [43]. Доминирующие микроорганизмы при КАИК по данным разных авторов различались. В исследовании M. Yeral и соавт. [42], как и в настоящем исследовании, это были грамположительные бактерии, в исследовании S. Zanvar и соавт. [41] — грамотрицательные, а в исследовании S. Al Bahar и соавт. [43] грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы распределились поровну. Авторы отмечают, что максимальный риск КАИК, как правило, приходится на первые 3–4 недели от начала кондиционирования [41, 44], то есть время максимального повреждения эндотелия и приживления костного мозга, что соответствует и полученным в настоящем исследовании данным. Наряду с этим остаются открытыми вопросы выбора антимикробного препарата, его концентрации и длительности экспозиции в просвете катетера [40].

В настоящей работе инцидентность КАИК при использовании туннелируемых ЦВК была в 7 раз меньше, чем нетуннелируемых ЦВК, если оценивать пер-

вые 100 дней после трансплантации, и в 3 раза меньше в целом за год. Полученные результаты объясняются продолжительным использованием туннелируемых катетеров, а выявляемое с большой частотой событие может наступать позже. Инцидентность же на 1000 катетеро-дней позволяет оценить частоту возникновения новых случаев КАИК, возникших за определенный период времени (период наблюдения), с учетом суммарного времени. С другой стороны, в настоящем исследовании туннелируемые катетеры использовались либо до тех пор, пока не исчезала в них потребность, но чаще до возникновения осложнений, основным из которых была КАИК. Именно этим можно объяснить большую частоту КАИК при использовании туннелируемых ЦВК. Возможно, более раннее удаление туннелируемых катетеров могло бы предотвратить их инфицирование на поздних сроках. Поэтому одной из задач настоящего исследования было определить оптимальный срок эксплуатации туннелируемых ЦВК. Для этого и была проведена визуальная оценка ядерной плотности функции риска развития КАИК при использовании туннелируемых ЦВК, по результатам которой оптимальным периодом использования туннелируемого катетера явился срок 150 дней от момента установки. В то же время решение об удалении или плановой замене туннелируемого катетера должно проводиться в каждом случае индивидуально на основании статуса больного, проводимого и планируемого лечения, предпочтений лечащего врача и больного.

Согласно рекомендациям Американского общества по инфекционным болезням (США) [18], туннелируемые катетеры должны быть удалены в случае инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, грибами или микобактериями, а также в случае неэффективной антимикробной терапии в течение 72 часов, назначенной с учетом чувствительности микроорганизмов. Нетуннелируемые же ЦВК удалять следует незамедлительно при выделении грамотрицательных бактерий, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, грибов или микобактерий [18].

Применение ЦВК с антибактериальным или антисептическим покрытием позиционируется как еще один подход для снижения риска КАИК и представляется экономически целесообразным в связи с уменьшением расходов на лечение КАИК, несмотря на большую стоимость самих катетеров [45]. В настоящем исследовании были использованы ЦВК с покрытием полигексанида метакрилатом, которое, по заявлению производителя, защищает поверхность катетера, разрушает структуру клеточной мембраны микроорганизмов в случае контакта с обработанной поверхностью, а постоянное химическое взаимодействие между материалом катетера и покрытием обеспечивает долговременную защиту от инфекций, связанных с катетером, в течение 30 дней [46]. Покрытие противосто-

ит таким возбудителям, как *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, включая метициллинрезистентные изоляты, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Candida spp.* [47]. В литературе имеются сообщения о предотвращении образования биопленки на поверхности ЦВК, покрытых полигексанида метакрилатом [46].

Р. Ramritu и соавт. провели метаанализ 15 исследований по использованию катетеров с антимикробным покрытием [48]. Было показано, что только два типа ЦВК с антимикробным покрытием снижали риск колонизации и инфицирования катетера: покрытие ЦВК хлоргексидином и сульфадиазином серебра (относительный риск (ОР) 0,66, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,47–0,93) и покрытие миноциклином и рифампицином (ОР 0,12, 95 % ДИ 0,02–0,67) [48]. В другом исследовании показано, что только сочетание миноциклина с рифампицином снижает риск как колонизации (ОР 0,40, 95 % ДИ 0,23–0,67), так и инфицирования ЦВК (ОР 0,39, 95 % ДИ 0,17–0,92) [49]. Схожие данные были представлены L. Lorente [50], но автор указал, что этот вопрос требует дальнейшего изучения, так как в предыдущих исследованиях не изучены вопросы антибиотикорезистентности.

В настоящем исследовании не получено данных о преимуществе нетуннелируемых ЦВК с антибактериальным покрытием над катетерами без антибактериального покрытия ($p = 0,298$). Возможность быстрого удаления нетуннелируемого ЦВК при появлении первых признаков инфекции кровотока (лихорадка, озноб, гиперемия/цианоз кожи, гипотензия, тахикардия, связь с инфузией) с целью санации вероятного очага инфекции является бесспорным преимуществом нетуннелируемого ЦВК. Но всегда ли это правильное решение?

Установка нового ЦВК связана с повреждением целостности кожных покровов, что в условиях нейтропении и/или реакции «трансплантат против хозяина» с поражением кожи, может явиться фактором риска инфекционных осложнений [7]. Кроме того, установка ЦВК в условиях тромбоцитопении увеличивает риск геморрагических осложнений, что требует подготовки с использованием различных трансфузионных сред, а это, в свою очередь, приводит к излишней аллоиммунизации больных [53].

Применение ультразвукового контроля при катетеризации центральных вен снижает риск ранних осложнений [51]. Частота ранений магистральных сосудов в нашем исследовании составила 1,25 %, а постпункционных гематом — 1,5 % из 320 выполненных манипуляций. Такие показатели определены ультразвуковым сопровождением катетеризации, которое в настоящее время считается «золотым стандартом» при установке ЦВК через внутреннюю яремную вену (ВЯВ), так как вена близко прилежит к поверхности кожи, и хорошо визуализируются смежные структуры [52]. Преимущество

ультразвукового сопровождения при венепункции было наглядно показано в исследовании K. Serafidis и соавт. [51], которые проанализировали установку ЦВК 551 больному через ВЯВ: у 347 больных применяли УЗИ, остальным 204 больным катетеры устанавливали по анатомическим ориентирам. Применение ультразвукового контроля позволило значительно сократить время установки ЦВК ($9,83 \pm 3,1$ против $20 \pm 4,4$ мин, $p < 0,001$), уменьшить число осложнений: пневмоторакс — 0 против 2 случаев ($p < 0,05$), прокол сонной артерии — 1 против 16, $p < 0,05$). Кроме того, при использовании ультразвукового контроля не было неудачных попыток катетеризации (0 против 18, $p < 0,05$), причем со значительно меньшим количеством попыток (1–3 попытки, $p < 0,01$) по сравнению с техникой по анатомическим ориентирам [51]. В настоящей работе 68,4 % ЦВК были установлены яремным доступом.

В нашей стране распространена практика катетеризации центральных вен по анатомическим ориентирам, используя в основном подключичный доступ, даже при наличии ультразвукового аппарата. При этом врачи осведомлены о возможных осложнениях при катетеризации центральных вен и о риске, которому подвергают больного. Это, безусловно, заслуживает отдельного рассмотрения.

Установка туннелируемого катетера больным при проведении алло-ТГСК позволяет уменьшить частоту «перестановок» ЦВК и снизить риск осложнений, связанных с манипуляцией: максимально одному больному установили 10 нетуннелируемых ЦВК против 2 туннелируемых ЦВК ($p = 0,0001$).

Использование ультразвукового контроля при катетеризации позволило также чаще выявлять КАТ. В исследовании M. Joks и соавт. [54] сообщено, что у больных острыми лейкозами, которым были установлены ЦВК, частота КАТ достигала 13,5 %, причем в трети случаев они были бессимптомными [54]. Среди факторов риска КАТ выделяют инфекцию, проведение более двух курсов химиотерапии через ЦВК, травму стенки сосуда, воспаление эндотелиальной оболочки, прокоагулянтную активность опухоли, возраст больных, характеристики ЦВК (материал, соответствие диаметра катетера диаметру вен, место установки и т.д.) [54, 55]. Опасность КАТ заключается в высоком риске тромбоэмболических осложнений, а применение антикоагулянтной терапии у гематологических больных ограничено из-за сопутствующей тромбоцитопении и риска геморрагических осложнений [56]. В настоящем исследовании частота КАТ составила 9 %. Но истинная частота КАТ после алло-ТГСК, факторы риска, а также методы профилактики и лечения до конца не изучены [57]. В одном из крупных исследований [58], посвященных этому вопросу, было включено 1514 больных после ТГСК, у которых к 180-му дню наблюдения было зафиксировано 75 (4,6 %) венозно-тромбоэмболических

осложнений, 55 (73,3 %) из которых были связаны с ЦВК. В 60 % случаях выявления КАТ была тромбоцитопения меньше $100 \times 10^9/\text{л}$, в 34 % — меньше $50 \times 10^9/\text{л}$ и в 13 % — меньше $20 \times 10^9/\text{л}$ [58]. Такая вариабельность показателей, безусловно, затрудняет лечение. При многомерном анализе факторами риска развития осложнений были тромбоцитические осложнения в анамнезе (ОР 2,9, 95 % ДИ 1,3–6,6) и РТПХ (ОР 2,4, 95 % ДИ 1,4–4,0) [58]. Хроническая РТПХ и применение кортикостероидных гормонов также являются факторами тромбоцитических осложнений после алло-ТГСК [57, 59].

Несмотря на хорошие результаты лечения и профилактики КАТ низкомолекулярными гепаринами [60, 61], новые пероральные антикоагулянты также эффективны [62]. Вопросы антикоагулянтной терапии, в том числе профилактической, у гематологических больных после алло-ТГСК в условиях амбулаторного лечения/наблюдения, а также ее продолжительности нуждаются в дальнейшем изучении.

Одной из мер предотвращения КАИК и КАТ является правильный уход за катетером [63]. Регулярное промывание катетеров уменьшает отложение фибрина и снижает риск образования биопленки и обструкции катетера [64].

Литература

- Devine H., DeMeyer E. Hematopoietic cell transplantation in the treatment of leukemia. *Semin. Oncol. Nurs.* 2003; 19(2): 118–32. DOI: 10.1016/S0749-2081(03)00008-1.
- Wingard J.R., Hsu J., Hiemenz J.W. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Overview of Infection Risks and Epidemiology. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2010; 24(2): 257–72. DOI: 10.1016/j.idc.2010.01.010
- Pluschnig U., Haslik W., Bartsch R., Mader R.M. Extravasation emergencies: state-of-the-art management and progress in clinical research. *Memo.* 2016; 9(4): 226–30. DOI: 10.1007/s12254-016-0304-2
- Patrick S.P., Tijnelis M.A., Johnson S., Herbert M.E. Supraclavicular subclavian vein catheterization: the forgotten central line. *West J. Emerg. Med.* 2009; 10(2): 110–14.
- Timsit J.-F. What is the best site for central venous catheter insertion in critically ill patients? *Crit. Care.* 2003; 7(6): 397–9. DOI: 10.1186/cc2179
- Gurman G., Atilla E., Atilla P.A. et al. Catheter Thrombosis in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Allo-HSCT) Recipients. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2017; 23(3): 275–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.12.181
- Barretta L.M., Beccaria L.M., Cesarino C.B., Pinto M.H. Complications of central venous catheter in patients transplanted with hematopoietic stem cells in a specialized service. *Rev. Lat. Am. Enfermagem.* 2016; 24: e2698. DOI: 10.1590/1518-8345.0547.2698
- Seldinger S.I. *Acta Radiologica [Old Series] Catheter Replacement of the Needle in Percutaneous Arteriography: A new technique.* *Acta Radiol.* 1953; 39(5): 368–76. DOI: 10.3109/00016925309136722
- Gow K.W., Tapper D., Hickman R.O. Between the lines: The 50th anniversary of long-term central venous catheters. *Am. J. Surg.* 2017; 213(5): 837–48. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.03.021
- Lamperti M., Bodenham A.R., Pittiruti M. et al. International evidence-based recommendations on ultrasound-guided vascular access. *Intensive Care Med.* 2012; 38(7): 1105–17. DOI: 10.1007/s00134-012-2597-x

Высокую частоту обструкции туннелируемого ЦВК в настоящем исследовании (29,5 %, или 1,9/1000 катетеро-дней) можно объяснить несоблюдением режима промывания и закрытия катетера.

Организация обучения больных и медицинского персонала уходу за катетером может снизить частоту механических и поздних осложнений катетеризации.

Таким образом, проведение алло-ТГСК возможно с использованием любого из рассматриваемых типов катетера. Однако меньший риск КАИК, меньшее количество катетеров у одного больного ($p = 0,037$), возможности санации, длительной эксплуатации катетера и начала терапии по первому требованию подтверждают целесообразность использования туннелируемых ЦВК.

Не установлено преимуществ при использовании нетуннелируемых ЦВК с антибактериальным покрытием по сравнению с нетуннелируемыми ЦВК без покрытия ($p = 0,298$).

Длительность использования 150 дней от момента имплантации туннелируемого ЦВК является оправданной и оптимальной из-за развития осложнений (инфекционные, РТПХ) после проведения алло-ТГСК.

Reference

- Devine H., DeMeyer E. Hematopoietic cell transplantation in the treatment of leukemia. *Semin. Oncol. Nurs.* 2003; 19(2): 118–32. DOI: 10.1016/S0749-2081(03)00008-1.
- Wingard J.R., Hsu J., Hiemenz J.W. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Overview of Infection Risks and Epidemiology. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2010; 24(2): 257–72. DOI: 10.1016/j.idc.2010.01.010
- Pluschnig U., Haslik W., Bartsch R., Mader R.M. Extravasation emergencies: state-of-the-art management and progress in clinical research. *Memo.* 2016; 9(4): 226–30. DOI: 10.1007/s12254-016-0304-2
- Patrick S.P., Tijnelis M.A., Johnson S., Herbert M.E. Supraclavicular subclavian vein catheterization: the forgotten central line. *West J. Emerg. Med.* 2009; 10(2): 110–14.
- Timsit J.-F. What is the best site for central venous catheter insertion in critically ill patients? *Crit. Care.* 2003; 7(6): 397–9. DOI: 10.1186/cc2179
- Gurman G., Atilla E., Atilla P.A. et al. Catheter Thrombosis in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Allo-HSCT) Recipients. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2017; 23(3): 275–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.12.181
- Barretta L.M., Beccaria L.M., Cesarino C.B., Pinto M.H. Complications of central venous catheter in patients transplanted with hematopoietic stem cells in a specialized service. *Rev. Lat. Am. Enfermagem.* 2016; 24: e2698. DOI: 10.1590/1518-8345.0547.2698
- Seldinger S.I. *Acta Radiologica [Old Series] Catheter Replacement of the Needle in Percutaneous Arteriography: A new technique.* *Acta Radiol.* 1953; 39(5): 368–76. DOI: 10.3109/00016925309136722
- Gow K.W., Tapper D., Hickman R.O. Between the lines: The 50th anniversary of long-term central venous catheters. *Am. J. Surg.* 2017; 213(5): 837–48. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.03.021
- Lamperti M., Bodenham A.R., Pittiruti M. et al. International evidence-based recommendations on ultrasound-guided vascular access. *Intensive Care Med.* 2012; 38(7): 1105–17. DOI: 10.1007/s00134-012-2597-x

11. Argoti-Velasco Y.L., Carrillo-Torres O., Sandoval-Mendoza R.A. et al. Proper electrocardiography-guided placement of a central venous catheter. *Rev. Médica del Hosp. Gen. México*. 2016; 81(4): 262–7. DOI: 10.1016/j.hgmx.2016.09.007
12. Joshi A.M., Bhosale G.P., Parikh G.P., Shah V.R. Optimal positioning of right-sided internal jugular venous catheters: comparison of intra-atrial electrocardiography versus Peres' formula. *Indian J. Crit. Care Med.* 2008; 12(1): 10–4. DOI: 10.4103/0972-5229.40943
13. Шулуто Е.М., Судейкина Н.Н., Городецкий В.М. Рекомендации по обеспечению венозного доступа. В кн.: Савченко В.Г., ред. Программное лечение заболеваний системы крови. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Том II. М.: Практика; 2012: с. 903–46.
14. Defalque R.J., Campbell C. Cardiac tamponade from central venous catheters. *Anesthesiology*. 1979; 50(3): 249–52.
15. Sandrucci S., Mussa B. Peripherally Inserted Central Venous Catheters. In: Sandrucci S., Mussa B., ed. Milano: Springer Milan; 2014. DOI: 10.1007/978-88-470-5665-7
16. Aslany Z., Dewald C.L., Heffner J.E. MRI of central venous anatomy. Implications for central venous catheter insertion. *Chest*. 1998; 114(3): 820–6. DOI: 10.1378/chest.114.3.820
17. Petersen J., Delaney J.H., Brakstad M.T. et al. Silicone venous access devices positioned with their tips high in the superior vena cava are more likely to malfunction. *Am J Surg*. 1999; 178(1): 38–41. DOI: 10.1016/S0002-9610(99)00124-5
18. Mermel L.A., Allon M., Bouza E. et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49(1): 1–45. DOI: 10.1086/599376
19. Chu H.-P., Brind J., Tomar R., Hill S. Significant Reduction in Central Venous Catheter-related Bloodstream Infections in Children on HPN After Starting Treatment With Tauridine Line Lock. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 55(4): 403–7. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825bb0ae
20. Haire W.D., Atkinson J.B., Stephens L.C., Kotulak G.D. Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator in thrombosed central venous catheters: a double-blinded, randomized trial. *Thromb Haemost.* 1994; 72(4): 543–47.
21. Hess K.R., Serachitopol D.M., Brown B.W. Hazard function estimators: a simulation study. *Stat. Med.* 1999; 18(22): 3075–3088. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0258(19991130)18:22<3075::AID-SIM244>3.0.CO;2-6
22. Goel M.K., Khanna P., Kishore J. Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. *Int. J. Ayurveda Res.* 2010; 1(4): 274–8. DOI: 10.4103/0974-7788.76794
23. System ARF the NNIS (NNIS). Nosocomial Infection Rates for Interhospital Comparison: Limitations and Possible Solutions. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1991; 12(10): 609–21. DOI: 10.1086/646250
24. Goldmann D.A., Pier G.B. Pathogenesis of Infections Related to Intravascular Catheterization. *Clinical Microbiology Reviews.* 1993; 6(2): 176–92. DOI: 10.1128/cmr.6.2.176
25. Hickman R.O., Buckner C.D., Clift R.A. et al. A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1979; 148(6): 871–5.
26. Bjeletich J., Hickman R.O. The Hickman Indwelling Catheter. *Am. J. Nurs.* 1980; 80(1): 62.
27. Sanders J.E., Hickman R.O., Aker S. et al. Experience with Double Lumen Right Atrial Catheters. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 1982; 6(2): 95–9.
28. Багирова Н.С. Инфекции, связанные с внутрисосудистыми устройствами: терминология, диагностика, профилактика и терапия. *Злокачественные опухоли*. 2014; (3): 164–71. DOI: 10.18027/2224-5057-2014-3-164-171
11. Argoti-Velasco Y.L., Carrillo-Torres O., Sandoval-Mendoza R.A. et al. Proper electrocardiography-guided placement of a central venous catheter. *Rev. Médica del Hosp. Gen. México*. 2016; 81(4): 262–7. DOI: 10.1016/j.hgmx.2016.09.007
12. Joshi A.M., Bhosale G.P., Parikh G.P., Shah V.R. Optimal positioning of right-sided internal jugular venous catheters: comparison of intra-atrial electrocardiography versus Peres' formula. *Indian J. Crit. Care Med.* 2008; 12(1): 10–4. DOI: 10.4103/0972-5229.40943
13. Шулуто Е.М., Судейкина Н.Н., Городецкий В.М. Рекомендации по обеспечению венозного доступа. В кн.: Савченко В.Г., ред. Программное лечение заболеваний системы крови. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Том II. М.: Практика; 2012: с. 903–46.
14. Defalque R.J., Campbell C. Cardiac tamponade from central venous catheters. *Anesthesiology*. 1979; 50(3): 249–52.
15. Sandrucci S., Mussa B. Peripherally Inserted Central Venous Catheters. In: Sandrucci S., Mussa B., ed. Milano: Springer Milan; 2014. DOI: 10.1007/978-88-470-5665-7
16. Aslany Z., Dewald C.L., Heffner J.E. MRI of central venous anatomy. Implications for central venous catheter insertion. *Chest*. 1998; 114(3): 820–6. DOI: 10.1378/chest.114.3.820
17. Petersen J., Delaney J.H., Brakstad M.T. et al. Silicone venous access devices positioned with their tips high in the superior vena cava are more likely to malfunction. *Am J Surg*. 1999; 178(1): 38–41. DOI: 10.1016/S0002-9610(99)00124-5
18. Mermel L.A., Allon M., Bouza E. et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49(1): 1–45. DOI: 10.1086/599376
19. Chu H.-P., Brind J., Tomar R., Hill S. Significant Reduction in Central Venous Catheter-related Bloodstream Infections in Children on HPN After Starting Treatment With Tauridine Line Lock. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 55(4): 403–7. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825bb0ae
20. Haire W.D., Atkinson J.B., Stephens L.C., Kotulak G.D. Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator in thrombosed central venous catheters: a double-blinded, randomized trial. *Thromb Haemost.* 1994; 72(4): 543–47.
21. Hess K.R., Serachitopol D.M., Brown B.W. Hazard function estimators: a simulation study. *Stat. Med.* 1999; 18(22): 3075–3088. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0258(19991130)18:22<3075::AID-SIM244>3.0.CO;2-6
22. Goel M.K., Khanna P., Kishore J. Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. *Int. J. Ayurveda Res.* 2010; 1(4): 274–8. DOI: 10.4103/0974-7788.76794
23. System ARF the NNIS (NNIS). Nosocomial Infection Rates for Interhospital Comparison: Limitations and Possible Solutions. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1991; 12(10): 609–21. DOI: 10.1086/646250
24. Goldmann D.A., Pier G.B. Pathogenesis of Infections Related to Intravascular Catheterization. *Clinical Microbiology Reviews.* 1993; 6(2): 176–92. DOI: 10.1128/cmr.6.2.176
25. Hickman R.O., Buckner C.D., Clift R.A. et al. A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1979; 148(6): 871–5.
26. Bjeletich J., Hickman R.O. The Hickman Indwelling Catheter. *Am. J. Nurs.* 1980; 80(1): 62.
27. Sanders J.E., Hickman R.O., Aker S. et al. Experience with Double Lumen Right Atrial Catheters. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 1982; 6(2): 95–9.
28. Багирова Н.С. Инфекции, связанные с внутрисосудистыми устройствами: терминология, диагностика, профилактика и терапия. *Злокачественные опухоли*. 2014; (3): 164–71. DOI: 10.18027/2224-5057-2014-3-164-171 [In Russian].

29. Hiemenz J., Skellon J., Pizzo P.A. Perspective on the management of catheter-related infections in cancer patients. *Pediatr. Infect. Dis.* 1986; 5(1): 6–11.
30. Tomlinson D., Mermel L.A., Ethier M.-C. et al. Defining bloodstream infections related to central venous catheters in patients with cancer: a systematic review. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 53(7): 697–710. DOI: 10.1093/cid/cir523
31. Ray S., Stacey R., Imrie M., Filshie J. A review of 560 Hickman catheter insertions. *Anaesthesia*. 1996; 51(10): 981–5. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1996.tb14972.x
32. Rotstein C., Brock L., Roberts R.S. The incidence of first Hickman catheter-related infection and predictors of catheter removal in cancer patients. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1995; 16(8): 451–8.
33. Bond S.J., Bond B.S. Exit Site Purse-String Suture to Secure Long-Term Venous Catheters. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 1993; 17(6): 583–4. DOI: 10.1177/0148607193017006583
34. Maki D.G., Kluger D.M., Crnich C.J. The Risk of Bloodstream Infection in Adults With Different Intravascular Devices: A Systematic Review of 200 Published Prospective Studies. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81(9): 1159–71. DOI: 10.4065/81.9.1159
35. Ramsey C., McClure H., Bhambra B. et al. Early Cuff Anchorage for Tunneled Central Venous Catheters using a Buried Absorbable Suture. *J. Vasc. Access*. 2012; 13(1): 96–100. DOI: 10.5301/JVA.5000009
36. Paran T.S., Corbally M., Fitzgerald R.I. New technique for fixation of Broviac catheters. *J. Pediatr. Surg.* 2003; 38(1): 51–2. DOI: 10.1053/jpsu.2003.50008
37. Sando K., Fujii M., Okada A. Anchoring fixation suture to secure Broviac catheters. *Br. J. Surg.* 1997; 84(9): 1304–4. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1997.02784.x
38. Redo S.F. Modified catheter for prolonged central venous use. *J. Pediatr. Surg.* 1995; 30(11): 1544–5. DOI: 10.1016/0022-3468(95)90152-3
39. Benezra D., Kiehn T.E., Gold J.W.M. et al. Prospective study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures. *Am. J. Med.* 1988; 85(4): 495–8. DOI: 10.1016/S0002-9343(88)80084-6
40. Bustos C., Aguinaga A., Carmona-Torre F., Del Pozo J.L. Long-term catheterization: current approaches in the diagnosis and treatment of port-related infections. *Infect. Drug. Resist.* 2014; 7: 25–35. DOI: 10.2147/IDR.S37773
41. Zarwar S., Jain P., Gokarn A. et al. Antibiotic lock therapy for salvage of tunneled central venous catheters with catheter colonization and catheter-related bloodstream infection. *Transpl. Infect. Dis.* 2019; 21(1): e13017. DOI: 10.1111/tid.13017
42. Yeral M., Boğa C., Oğuzkurt L. et al. Tunnelled central venous catheter-related problems in the early phase of haematopoietic stem cell transplantation and effects on transplant outcome. *Turk. J. Haematol.* 2015; 32(1): 51–7. DOI: 10.4274/tjh.2013.0278.
43. Al Bahar S., Pandita R., Bavishi K., Savani B. Febrile Neutropenia in Patients with Acute Leukemia with Long-Term Central Venous Access in Kuwait: Microbial Spectrum, Outcome and Catheter Management. *Med. Princ. Pract.* 2000; 9(1): 35–41. DOI: 10.1159/000026117
44. Chee L., Brown M., Sasadeusz J. et al. Gram-negative organisms predominate in Hickman line-related infections in non-neutropenic patients with hematological malignancies. *J. Infect.* 2008; 56(4): 227–33. DOI: 10.1016/j.jinf.2008.01.046
45. Halton K.A., Cook D.A., Whitby M. et al. Cost effectiveness of antimicrobial catheters in the intensive care unit: addressing uncertainty in the decision. *Crit. Care*. 2009; 13(2): R35. DOI: 10.1186/cc7744
46. Richards G.A., Brink A.J., McIntosh R. et al. Investigation of biofilm formation on a charged intravenous catheter relative to that on a similar but uncharged catheter. *Med. Devices (Auckl.)*. 2014; 7: 219–24. DOI: 10.2147/MDER.S63449
29. Hiemenz J., Skellon J., Pizzo P.A. Perspective on the management of catheter-related infections in cancer patients. *Pediatr. Infect. Dis.* 1986; 5(1): 6–11.
30. Tomlinson D., Mermel L.A., Ethier M.-C. et al. Defining bloodstream infections related to central venous catheters in patients with cancer: a systematic review. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 53(7): 697–710. DOI: 10.1093/cid/cir523
31. Ray S., Stacey R., Imrie M., Filshie J. A review of 560 Hickman catheter insertions. *Anaesthesia*. 1996; 51(10): 981–5. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1996.tb14972.x
32. Rotstein C., Brock L., Roberts R.S. The incidence of first Hickman catheter-related infection and predictors of catheter removal in cancer patients. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1995; 16(8): 451–8.
33. Bond S.J., Bond B.S. Exit Site Purse-String Suture to Secure Long-Term Venous Catheters. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 1993; 17(6): 583–4. DOI: 10.1177/0148607193017006583
34. Maki D.G., Kluger D.M., Crnich C.J. The Risk of Bloodstream Infection in Adults With Different Intravascular Devices: A Systematic Review of 200 Published Prospective Studies. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81(9): 1159–71. DOI: 10.4065/81.9.1159
35. Ramsey C., McClure H., Bhambra B. et al. Early Cuff Anchorage for Tunneled Central Venous Catheters using a Buried Absorbable Suture. *J. Vasc. Access*. 2012; 13(1): 96–100. DOI: 10.5301/JVA.5000009
36. Paran T.S., Corbally M., Fitzgerald R.I. New technique for fixation of Broviac catheters. *J. Pediatr. Surg.* 2003; 38(1): 51–2. DOI: 10.1053/jpsu.2003.50008
37. Sando K., Fujii M., Okada A. Anchoring fixation suture to secure Broviac catheters. *Br. J. Surg.* 1997; 84(9): 1304–4. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1997.02784.x
38. Redo S.F. Modified catheter for prolonged central venous use. *J. Pediatr. Surg.* 1995; 30(11): 1544–5. DOI: 10.1016/0022-3468(95)90152-3
39. Benezra D., Kiehn T.E., Gold J.W.M. et al. Prospective study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures. *Am. J. Med.* 1988; 85(4): 495–8. DOI: 10.1016/S0002-9343(88)80084-6
40. Bustos C., Aguinaga A., Carmona-Torre F., Del Pozo J.L. Long-term catheterization: current approaches in the diagnosis and treatment of port-related infections. *Infect. Drug. Resist.* 2014; 7: 25–35. DOI: 10.2147/IDR.S37773
41. Zarwar S., Jain P., Gokarn A. et al. Antibiotic lock therapy for salvage of tunneled central venous catheters with catheter colonization and catheter-related bloodstream infection. *Transpl. Infect. Dis.* 2019; 21(1): e13017. DOI: 10.1111/tid.13017
42. Yeral M., Boğa C., Oğuzkurt L. et al. Tunnelled central venous catheter-related problems in the early phase of haematopoietic stem cell transplantation and effects on transplant outcome. *Turk. J. Haematol.* 2015; 32(1): 51–7. DOI: 10.4274/tjh.2013.0278.
43. Al Bahar S., Pandita R., Bavishi K., Savani B. Febrile Neutropenia in Patients with Acute Leukemia with Long-Term Central Venous Access in Kuwait: Microbial Spectrum, Outcome and Catheter Management. *Med. Princ. Pract.* 2000; 9(1): 35–41. DOI: 10.1159/000026117
44. Chee L., Brown M., Sasadeusz J. et al. Gram-negative organisms predominate in Hickman line-related infections in non-neutropenic patients with hematological malignancies. *J. Infect.* 2008; 56(4): 227–33. DOI: 10.1016/j.jinf.2008.01.046
45. Halton K.A., Cook D.A., Whitby M. et al. Cost effectiveness of antimicrobial catheters in the intensive care unit: addressing uncertainty in the decision. *Crit. Care*. 2009; 13(2): R35. DOI: 10.1186/cc7744
46. Richards G.A., Brink A.J., McIntosh R. et al. Investigation of biofilm formation on a charged intravenous catheter relative to that on a similar but uncharged catheter. *Med. Devices (Auckl.)*. 2014; 7: 219–24. DOI: 10.2147/MDER.S63449

47. B. Braun Melsungen AG. Certofix® protect. Catheter-related infections and their prevention. <https://www.bbraun.com/content/dam/catalog/bbraun/bbraunProductCatalog/S/AEM2015/en-01/b3/certofix-protectscientificbrochure.pdf.bb-63070800/certofix-protectscientificbrochure.pdf>
48. Ramritu P., Halton K., Collignon P. et al. A systematic review comparing the relative effectiveness of antimicrobial-coated catheters in intensive care units. *Am. J. Infect. Control.* 2008; 36(2): 104–17. DOI: 10.1016/j.ajic.2007.02.012
49. Kalfon P., de Vaumas C., Samba D. et al. Comparison of silver-impregnated with standard multi-lumen central venous catheters in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2007; 35(4): 1032–9. DOI: 10.1097/01.CCM.0000259378.53166.1B
50. Lorente L. Antimicrobial-impregnated catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infections. *World J. Crit. Care Med.* 2016; 5(2): 137–42. DOI: 10.5492/wjccm.v5.i2.137
51. Saris A., van Der Meer P.F., Meijer S. et al. The Role of Platelets in the Induction of Alloimmunization after Platelet Transfusion. *Blood.* 2017; 130 (Suppl. 1): 3726
52. Serafimidis K., Sakorafas G.H., Konstantoudakis G. et al. Ultrasound-guided catheterization of the internal jugular vein in oncologic patients; Comparison with the classical anatomic landmark technique: A prospective study. *Int. J. Surg.* 2009; 7(6): 526–8. DOI: 10.1016/j.ijsu.2009.08.011
53. Milling T.J., Rose J., Briggs W.M. et al. Randomized, controlled clinical trial of point-of-care limited ultrasonography assistance of central venous cannulation: The Third Sonography Outcomes Assessment Program (SOAP-3) Trial. *Crit. Care Med.* 2005; 33(8): 1764–9. DOI: 10.1097/01.CCM.0000171533.92856.E5
54. Joks M., Czyz A., Poplawski D., Komarnicki M. Incidence and risk factors for central venous catheter-related thrombosis in hematological patients. *Med. Oncol.* 2014; 31(1): 772. DOI: 10.1007/s12032-013-0772-8
55. Van Rooden C.J., Schippers E.F., Barge R.M.Y. et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: A prospective study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(12): 2655–60. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.002
56. Annibali O., Napolitano M., Avvisati G., Siragusa S. Incidence of venous thromboembolism and use of anticoagulation in hematological malignancies: Critical review of the literature. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2018; 124: 41–50. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.02.003
57. Pihusch R., Salat C., Schmidt E. et al. Hemostatic complications in bone marrow transplantation: a retrospective analysis of 447 patients. *Transplantation.* 2002; 74(9): 1303–9. DOI: 10.1097/01.TP.0000034029.14082.1B
58. Gerber D.E., Segal J.B., Levy M.Y. et al. The incidence of and risk factors for venous thromboembolism (VTE) and bleeding among 1514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for VTE prevention. *Blood.* 2008; 112(3): 504–10. DOI: 10.1182/blood-2007-10-117051
59. Zhang X.-H., Feng F.-E., Han W. et al. High-dose corticosteroid associated with catheter-related thrombosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Thromb Res.* 2016; 144: 6–11. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.04.017
60. Herishanu Y., Misgav M., Kirgner I. et al. Enoxaparin can be Used Safely in Patients with Severe Thrombocytopenia due to Intensive Chemotherapy Regimens. *Leuk. Lymphoma.* 2004; 45(7): 1407–11. DOI: 10.1080/10428190410001663671
61. Drakos P.E., Nagler A., Or R. et al. Low molecular weight heparin for Hickman catheter-induced thrombosis in thrombocytopenic patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer.* 1992; 70(7): 1895–8.
62. Young A., Marshall A., Thirlwall J. et al. Anticoagulation Therapy in Selected Cancer Patients at Risk of Recurrence of Venous Thromboembolism: Results of the Select-DTM Pilot Trial. *Blood.* 2017; 130(Suppl. 1): 625. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.625.625
47. B. Braun Melsungen AG. Certofix® protect. Catheter-related infections and their prevention. <https://www.bbraun.com/content/dam/catalog/bbraun/bbraunProductCatalog/S/AEM2015/en-01/b3/certofix-protectscientificbrochure.pdf.bb-63070800/certofix-protectscientificbrochure.pdf>
48. Ramritu P., Halton K., Collignon P. et al. A systematic review comparing the relative effectiveness of antimicrobial-coated catheters in intensive care units. *Am. J. Infect. Control.* 2008; 36(2): 104–17. DOI: 10.1016/j.ajic.2007.02.012
49. Kalfon P., de Vaumas C., Samba D. et al. Comparison of silver-impregnated with standard multi-lumen central venous catheters in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2007; 35(4): 1032–9. DOI: 10.1097/01.CCM.0000259378.53166.1B
50. Lorente L. Antimicrobial-impregnated catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infections. *World J. Crit. Care Med.* 2016; 5(2): 137–42. DOI: 10.5492/wjccm.v5.i2.137
51. Saris A., van Der Meer P.F., Meijer S. et al. The Role of Platelets in the Induction of Alloimmunization after Platelet Transfusion. *Blood.* 2017; 130 (Suppl. 1): 3726
52. Serafimidis K., Sakorafas G.H., Konstantoudakis G. et al. Ultrasound-guided catheterization of the internal jugular vein in oncologic patients; Comparison with the classical anatomic landmark technique: A prospective study. *Int. J. Surg.* 2009; 7(6): 526–8. DOI: 10.1016/j.ijsu.2009.08.011
53. Milling T.J., Rose J., Briggs W.M. et al. Randomized, controlled clinical trial of point-of-care limited ultrasonography assistance of central venous cannulation: The Third Sonography Outcomes Assessment Program (SOAP-3) Trial. *Crit. Care Med.* 2005; 33(8): 1764–9. DOI: 10.1097/01.CCM.0000171533.92856.E5
54. Joks M., Czyz A., Poplawski D., Komarnicki M. Incidence and risk factors for central venous catheter-related thrombosis in hematological patients. *Med. Oncol.* 2014; 31(1): 772. DOI: 10.1007/s12032-013-0772-8
55. Van Rooden C.J., Schippers E.F., Barge R.M.Y. et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: A prospective study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(12): 2655–60. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.002
56. Annibali O., Napolitano M., Avvisati G., Siragusa S. Incidence of venous thromboembolism and use of anticoagulation in hematological malignancies: Critical review of the literature. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2018; 124: 41–50. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.02.003
57. Pihusch R., Salat C., Schmidt E. et al. Hemostatic complications in bone marrow transplantation: a retrospective analysis of 447 patients. *Transplantation.* 2002; 74(9): 1303–9. DOI: 10.1097/01.TP.0000034029.14082.1B
58. Gerber D.E., Segal J.B., Levy M.Y. et al. The incidence of and risk factors for venous thromboembolism (VTE) and bleeding among 1514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for VTE prevention. *Blood.* 2008; 112(3): 504–10. DOI: 10.1182/blood-2007-10-117051
59. Zhang X.-H., Feng F.-E., Han W. et al. High-dose corticosteroid associated with catheter-related thrombosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Thromb Res.* 2016; 144: 6–11. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.04.017
60. Herishanu Y., Misgav M., Kirgner I. et al. Enoxaparin can be Used Safely in Patients with Severe Thrombocytopenia due to Intensive Chemotherapy Regimens. *Leuk. Lymphoma.* 2004; 45(7): 1407–11. DOI: 10.1080/10428190410001663671
61. Drakos P.E., Nagler A., Or R. et al. Low molecular weight heparin for Hickman catheter-induced thrombosis in thrombocytopenic patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer.* 1992; 70(7): 1895–8.
62. Young A., Marshall A., Thirlwall J. et al. Anticoagulation Therapy in Selected Cancer Patients at Risk of Recurrence of Venous Thromboembolism: Results of the Select-DTM Pilot Trial. *Blood.* 2017; 130(Suppl. 1): 625. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.625.625

63. Taylor R.W., Palagiri A. V. Central venous catheterization. Crit. Care Med. 2007; 35(5): 1390–6. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034
64. Goossens G.A. Flushing and Locking of Venous Catheters: Available Evidence and Evidence Deficit. Nurs. Res. Pract. 2015; 2015: 985686. DOI: 10.1155/2015/985686

Информация об авторах

Спирин Михаил Васильевич, врач отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mvspirin@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7048-060X>

Галстян Геннадий Мартинович*, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gengalst@gmail.com, tel.: +7 (495) 612-48-59; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Дроков Михаил Юрьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным и дневным стационарами в составе отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mdrokov@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Кузьмина Лариса Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: Kuzmina.L@blood.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Клясова Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии, e-mail: Klyasova.g@blood.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, руководитель отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: parovichnikova@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

63. Taylor R.W., Palagiri A. V. Central venous catheterization. Crit. Care Med. 2007; 35(5): 1390–6. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034
64. Goossens G.A. Flushing and Locking of Venous Catheters: Available Evidence and Evidence Deficit. Nurs. Res. Pract. 2015; 2015: 985686. DOI: 10.1155/2015/985686

Information about the authors

Mikhail V. Spirin, Physician, Resuscitation and Intensive Care Unit, National Research Center for Hematology, e-mail: mvspirin@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7048-060X>

Gennady M. Galstyan*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Resuscitation and Intensive Care Unit, National Research Center for Hematology, e-mail: gengalst@gmail.com, tel.: +7 (495) 612-48-59; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Mikhail Yu. Drovkov, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation with 24-hour and day in-patient facilities, Department for Chemotherapy of Hematological Malignancies, Hematopoietic Depressions and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology, e-mail: mdrokov@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Larisa A. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology, e-mail: Kuzmina.L@blood.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Galina A. Klyasova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Laboratory of Clinical Bacteriology, Mycology and Antibiotic Therapy National Research Center for Hematology, e-mail: Klyasova.g@blood.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology, e-mail: parovichnikova@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Савченко Валерий Григорьевич, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: director@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

Valery G. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of the National Research Center for Hematology,
e-mail: director@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 01.07.2019

Принята к печати: 12.09.2019

*** Corresponding author**

Received 01 Jul 2019

Accepted 12 Sep 2019