

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДОЛГОСРОЧНОГО СОСУДИСТОГО ДОСТУПА У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

Providing of the long-term vascular access in hemophilia patients

Галстян Г. М., Спирин М. В., Зозуля Н. И., Полянская Т. Ю.,
Зоренко В. Ю.

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

Galstyan G. M., Spirin M. V., Zozulya N. I., Polyanskaya T. Yu.,
Zorenko V. Yu.

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian
Federation

РЕЗЮМЕ

Введение. В России отсутствуют рекомендации по обеспечению сосудистого доступа у больных гемофилией, хотя сосудистый доступ является необходимым условием лечения данного заболевания.

Цель работы — анализ обеспечения больных гемофилией долговременным сосудистым доступом.

Материалы и методы. Проанализированы результаты обеспечения долговременного сосудистого доступа у 11 больных гемофилией и 1 больной болезнью Виллебранда, обратившихся в службу обеспечения сосудистого доступа ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2014 по 2018 год.

Результаты. В общей сложности 12 больным установлены 17 устройств длительного центрального венозного доступа (УДЦВД): 11 периферически имплантируемых центральных венозных катетеров (ПИЦВК) и 6 портов. Семи больным установили 11 ПИЦВК, из них 4 больным с ингибиторной формой гемофилии, медиана длительности использования ПИЦВК составила 214 дней (от 7 до 464 дней), инцидентность катетерассоциированной инфекции кровотока (КАИК) составила 0,41 на 1000 катетеро-дней. Порты были установлены 6 больным — в 3 случаях через внутреннюю яремную вену, в 2 случаях через подключичную, у 1 больного гемофилией со стенозами и тромбозами вен бассейна верхней полой вены — в нижнюю полую путем пункции общей бедренной вены с выведением резервуара порта на переднюю поверхность бедра. Инцидентность катетерассоциированного тромбоза при использовании портов составила 0,15 на 1000 катетеро-дней, инцидентность КАИК — 0,15 на 1000 катетеро-дней.

Заключение. У больных гемофилией ПИЦВК может являться альтернативой порт-системе при обеспече-

ABSTRACT

Background. There are no clinical guidelines in Russia regarding the use of central venous access devices in hemophilia despite venous access being crucial for hemophilia treatment.

Objective. To analyse different long-term vascular access options in hemophilia patients.

Materials and methods. We reviewed 12 cases (11 hemophilia patients and 1 patient with von Willebrand disease) in which long-term vascular access was established. All patients were treated in the National Research Center for Hematology between 2014 and 2018.

Results. In total, 17 long-term central venous devices (LTCVD) were implanted in 12 patients (11 peripherally inserted central catheters, PICCs, and 6 ports). The PICCs were implanted in 7 patients of whom 4 had FVIII inhibitors. Median PICC dwell time was 214 days (7 to 464 days); the incidence of catheter-associated bloodstream infections was 0.41 per 1000 PICC days. The ports were implanted in 6 patients (3 via internal jugular veins, 2 via subclavian veins, and 1 via femoral vein in a patient with stenosis and thrombosis of the superior vena cava system). The incidence of catheter-associated thrombosis in this group was 0.15 per 1000 port days, and the incidence of catheter-associated bloodstream infections was 0.15 per 1000 port days.

Conclusion. In inhibitor hemophilia patients and hemophilia patients who need intravenous therapy other than with clotting factors, PICCs are a good choice. It is necessary to estimate the demand for LTCVDs in hemophilia patients in Russia and to develop national guidelines regarding their use.

Key words: hemophilia, von Willebrand disease, port, peripherally inserted central catheter, long-term vascular access

нии длительного сосудистого доступа — прежде всего у больных ингибиторной формой гемофилии, а также если больные гемофилией нуждаются в ином лечении, нежели введение факторов свертывания. Необходимо определить потребность в УДЦВД больных гемофилией в Российской Федерации и разработать национальные рекомендации по их применению.

Ключевые слова: гемофилия, болезнь Виллебранда, порт, периферически имплантируемый центральный венозный катетер, устройство длительного сосудистого доступа

Для цитирования: Галстян Г. М., Спиринов М. В., Зозуля Н. И., Полянская Т. Ю., Зоренко В. Ю. Обеспечение долгосрочного сосудистого доступа у больных гемофилией. Гематология и трансфузиология. 2018; 63(2):144–158

doi: 10.25837/HAT.2018.34..2..005

Для корреспонденции: Галстян Геннадий Мартинович, доктор медицинских наук, заведующий научно-клиническим отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Электронная почта: gengalst@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.09.2018

Принята к печати 15.10.2018

For citation: Galstyan G. M., Spirin M. V., Zozulya N. I., Polyanskaya T. Yu., Zorenko V. Yu. Providing of the long-term vascular access in hemophilia patients. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2018; 63(2):144–158 (in Russian) doi: 10.25837/HAT.2018.34..2..005

For correspondence: Gennadiy M. Galstyan, Ph.D., Sc.D., head of ICU department, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation. E-mail: gengalst@gmail.com

Information about authors:

Galstyan G. M., <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>;

Spirin M. V., <http://orcid.org/0000-0001-7048-060X>;

Zozulya N. I., <http://orcid.org/0000-0001-7074-0926>;

Polyanskaya T. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-4143-3094>;

Zorenko V. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-2049-850X>.

Financial disclosure. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 11 Sep 2018

Accepted 15 Oct 2018

Введение

Гемофилия — редкое наследственное заболевание, возникающее вследствие мутации гена в X-хромосоме, вызывающей нарушение свертываемости крови, что приводит к развитию травматических и спонтанных кровотечений в мягкие ткани, суставы и внутренние органы. Лекарственное обеспечение пациентов с гемофилией с 2008 г. происходит в рамках программы централизованной закупки лекарственных средств, также называемой программой «7 нозологий» [1]. В Российской Федерации, по теоретическим расчетам, насчитывается 7095 больных гемофилией А и 1419 больных гемофилией В, т. е. всего 8514 больных [2]. Среди взрослых больных гемофилией терапия «по требованию» проводится у 59%, профилактическое лечение — у 41%, среди детей и подростков лечение «по требованию» получают только 30% больных, в то время как остальные 70% получают профилактическое лечение [3].

В России зарегистрировано 200 больных ингибиторной формой гемофилии, но с учетом тех, у кого заболевание пока не выявлено, и тех, кто не получает надлежащего лечения, реальный показатель примерно на 25% больше [3]. Согласно данным Регистра пациентов с ингибиторной формой гемофилии в Российской Федерации [3], индукция иммунной толерантности (ИИТ) проводится у 7% больных с ингибиторной фор-

мой гемофилии, терапию высокими дозами фактора VIII (SVIII) получают 9%, терапию препаратами с шунтирующим механизмом действия — 87% больных; большинство больных получает рекомбинантный активированный FVII (rFVIIa) как в режиме по требованию (66%), так и в профилактическом режиме (34%). Объемы потребления факторов свертывания, применяемых при терапии гемофилии, в 2015 г. в денежном выражении составили 7,15 млрд рублей для гемофилии А, 1,03 млрд рублей для гемофилии В, 2,79 млрд рублей для ингибиторной гемофилии и 0,19 млрд рублей для болезни Виллебранда [1]. Все эти препараты вводятся внутривенно, поэтому сосудистый доступ является необходимым условием лечения больных гемофилией.

Однако в нашей стране отсутствуют рекомендации по обеспечению долговременного сосудистого доступа у больных гемофилией. В каждом регионе России по-своему решается, а иногда и не решается, эта проблема. Речь идет не о краткосрочных центральных венозных катетерах, устанавливаемых разово у больных гемофилией для лечения или проведения оперативных вмешательств и инвазивных процедур, а об устройствах, позволяющих длительно, в течение многих месяцев или лет, внутривенно вводить препараты как в стационаре, так и в амбулаторных и домашних условиях,

т. е. проводить профилактическое лечение, лечение по требованию, домашнее лечение, индукцию иммунной толерантности. Такой долговременный сосудистый доступ должен отвечать целому ряду требований: он должен быть надежным, им должны уметь пользоваться как ухаживающие за больным родственники и медицинский персонал, так в ряде случаев и сами больные, он должен минимально ограничивать физическую активность больного, для него должны быть доступны расходные материалы, он должен быть экономически выгоден, инъекции в него должны быть безболезненны или незначительно болезненны, он должен быть максимально безопасным с точки зрения механической поломки, инфицирования, тромбирования, возможной аспирации воздуха, вытекания крови и т. д. Очевидно, что такого идеального доступа не существует. Более того, одни и те же доступы в разных возрастных группах, при разных формах гемофилии, при различном лечении могут не соответствовать тем или иным требованиям.

Цель настоящей работы — анализ обеспечения долговременным сосудистым доступом больных с наследственной или приобретенной формами гемофилии.

Материалы и методы

Проанализированы результаты обеспечения долговременного сосудистого доступа у 11 больных гемофилией и 1 больной болезнью Виллебранда, обратившихся в службу обеспечения сосудистого доступа отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2014 по 2018 год.

Показания к установке устройств долговременного центрального венозного доступа (УДЦВД) определяли совместно с врачами-гематологами, наблюдающими за больными. В качестве УДЦВД использовали ПИЦВК и порт-системы.

Применяли силиконовые однопросветные ПИЦВК с внешним диаметром 4Fr с клапаном Грошонг® на дистальном конце, пропускная способность 9 мл/мин (Groshong® PICC Catheter, Bard Access System). Установку ПИЦВК осуществляли в операционной, оборудованной С-дугой, в стерильных условиях. Под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) находили вену, пригодную для пункции, — медиальную подкожную вену (*v. basilica*) либо плечевую вену (*v. brachialis*). Отношение диаметра катетера к диаметру вены не должно было превышать 45% [4].

Перед установкой ПИЦВК больным гемофилией без ингибиторов вводили дефицитный фактор свертывания (2000—3000 МЕ), чтобы достичь его активности в плазме не менее 50%; больным с ингибиторами перед катетеризацией однократно вводили rFVIIa (препарат Коагил, Генериум, Россия) в дозе 120 мкг/кг. После обработки операционного поля с помощью высокочастотного ультразвукового датчика с частотой 7—10 МГц выводили изображение вены по короткой оси (рис. 1).

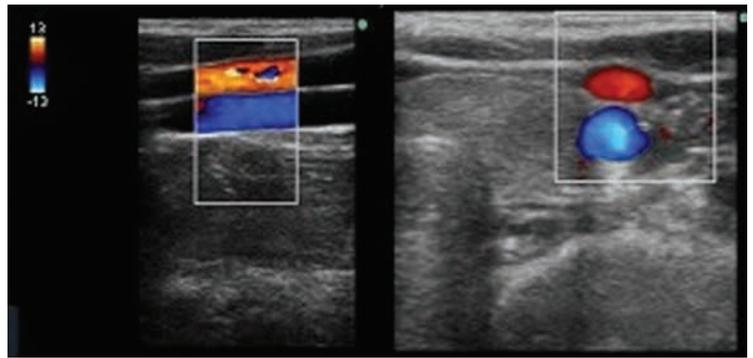


Рисунок 1. Медиальная подкожная вена, изображения при ультразвуковом исследовании выведены по длинной и короткой осям.

Figure 1. Longitudinal and transverse color Doppler ultrasound showing the basilic vein.

ПИЦВК устанавливали пункционным способом по методу Сельдингера. Пункцировали вену, по игле в просвет вены вводили металлический проводник, после чего иглу удаляли и по проводнику проводили дилататор с интродьюсером. Проводник и дилататор извлекали, по интродьюсеру с расщепляемой оболочкой проводили ПИЦВК под контролем рентгеноскопии для прицельного расположения дистального конца катетера. Согласно рекомендациям FDA (Food and Drug Administration, США) [5], дистальный конец центрального катетера должен располагаться только в нижней трети верхней полой вены или у каваатриального соединения, но так, чтобы он не достигал правого предсердия. Согласно европейским рекомендациям [6—9], допустимо расположение конца катетера как в нижней трети верхней полой вены, так и в верхней трети правого предсердия. Мы располагали дистальный конец катетеров в верхней трети правого предсердия. Наружный (проксимальный) конец катетера фиксировали к коже посредством бесшовного адгезивного фиксатора StatLock (Bard Access System).

Порт-система состоит из титанового или пластикового резервуара, соединенного с силиконовым или полиуретановым рентгенконтрастным катетером. Резервуар покрыт самозалипающей силиконовой мембраной, через которую можно выполнить до 1000—2000 пункций с помощью специальной иглы Губера, имеющей несрезающий конец [10]. В 5 случаях были установлены порты Celsite (BBraun), в 1 случае — порт-система, снабженная клапаном Грошонга на дистальном конце катетера (PowerPort, Bard Access System). Установку порт-систем осуществляли в операционной, оборудованной С-дугой, в стерильных условиях. Приоритет при катетеризации отдавали одной из внутренних яремных вен, поскольку яремные вены можно пункцировать под ультразвуковым контролем, а проведение катетера через яремную вену позволяло избежать синдрома ущемления (pinch-off);

при невозможности катетеризации внутренней яремной вены пунктировали одну из подключичных вен. Дистальный конец катетера порт-системы позиционировали с помощью рентгеноскопии у каваатриального соединения либо в верхней трети правого предсердия. Резервуар порта устанавливали под кожей, на передней поверхности грудной клетки. При противопоказаниях к катетеризации вен бассейна верхней полой вены (тромбозы, стенозы, синдром верхней полой вены) пунктировали общую бедренную вену и проводили катетер, снабженный клапаном Грошона (PowerPort, Bard Access System), в нижнюю полую вену, ниже уровня почечных вен, резервуар порта располагали под кожей на передней поверхности бедра. Гемостаз при установке порт-системы обеспечивали согласно принятой схеме (табл. 1) [11]. Больной на время установки порт-системы госпитализировался на срок 3–6 суток.

Регистрировали длительность использования УДЦВД, пожелания и предпочтения пациентов при установке УДЦВД, ранние осложнения, поломку, обструкцию катетеров, катетерассоциированные тромбозы (КАТ), катетерассоциированную инфекцию кровотока (КАИК), колонизацию катетеров, инфекцию кармана.

Статистические методы. Использовали методы описательной статистики. Данные выражены в виде медианы (Me), диапазона значений.

Результаты

Всего установлено 17 УДЦВД у 12 больных с врожденным и приобретенным дефицитом факторов свертывания: у 9 больных гемофилией А, в том числе 6 больных с ингибитором к FVIII, 1 больного гемофилией В, у 1 больного без гемофилии с приобретенным ингибитором к FVIII и у 1 больной с болезнью Виллебранда (табл. 2). Всего было установлено 11 ПИЦВК и 6 портов. Ни у одного из больных для длительного сосуди-

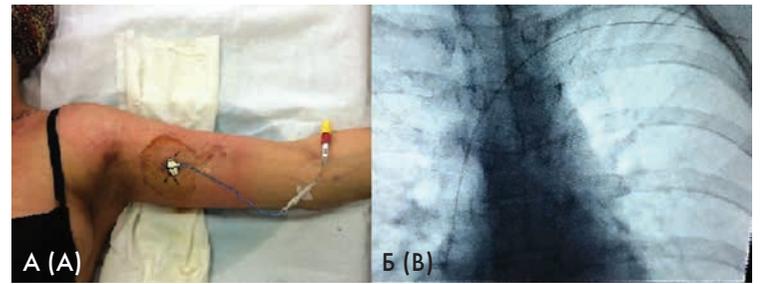


Рисунок 2. ПИЦВК, установленный больной болезнью Виллебранда. А — внешний вид; Б — вид при рентгеноскопии.

Figure 2. PICC line in a patient with von Willebrand disease. A. View of the insertion site. B. PICC on chest X-ray.

стого доступа не использовались туннелируемые катетеры.

Одиннадцать ПИЦВК установили 7 больным, из них 4 больным с ингибиторной формой гемофилии, 2 больным гемофилией А и 1 больной с болезнью Виллебранда. Трех больным с ингибиторной формой гемофилии ПИЦВК устанавливали для проведения ИИТ, одному больному — для введения rFVIIa в связи с выраженным геморрагическим синдромом. Больным гемофилией, не осложненной наличием ингибитора, ПИЦВК устанавливали для профилактического лечения и введения FVIII по требованию.

У пациентки с болезнью Виллебранда необходимость в сосудистом доступе возникла в связи с планируемой химиотерапией по поводу рака молочной железы. Плазматическая концентрация фактора Виллебранда у нее была меньше 5%, концентрация FVIII — 50%, агрегация тромбоцитов с ристомицином — 4%. Учитывая, что при проведении химиотерапии в онкологическом диспансере больная не будет получать заместительную терапию факторами свертывания, от установки порта было решено воздержаться, поскольку введение химиопрепаратов могло ослож-

Таблица 1. Режим обеспечения гемостаза при установке порта больным гемофилией

Table 1. The management of the haemostasis during port implantation in hemophilia patients

Время Time	Доза фактора Clotting factor dose	Целевая активность FVIII или FIX в плазме Target plasma FVIII or FIX activity	Время исследования Assay
До операции (1–2 ч) Preoperatively (1–2 h)	75 МЕ/кг 75 IU/kg	> 100%	Через 15–30 мин после инфузии 15–30 min postinfusion
Через 8 ч после операции Postoperatively 8 h		> 50%	До и после инфузии Preinfusion and postinfusion
1–3 дня после операции Postoperatively (day 1–3)	50 МЕ/кг каждые 12 ч 50 IU/kg every 12 h	> 50%	До и после инфузии Preinfusion and postinfusion
4–7 дней после операции Postoperatively (day 4–7)	75 МЕ/кг каждые 24 ч 50 IU/kg every 12 h	> 30%	До и после инфузии Preinfusion and postinfusion

ниться гематомой в области резервуара порта; в качестве альтернативного сосудистого доступа был выбран ПИЦВК (рис. 2). Химиотерапия через ПИЦВК у нее продолжалась в течение 9,5 мес, после ее окончания катетер был удален.

Одному больному ПИЦВК устанавливались четырежды. Дважды причиной смены ПИЦВК у него явилась их обструкция, один раз — механическая поломка. При посеве кончика последнего удаленного ПИЦВК выявлена колонизация (без признаков инфекции) *Streptococcus epidermidis*. Использование ПИЦВК позволило в течение в общей сложности 3,5 года проводить больному ИИТ и избавиться от ингибитора к FVIII.

У одного больного ПИЦВК в течение 77 суток предшествовал установке порта. У другого больного после порта, прослужившего в течение 6 лет и удаленного в связи с инфицированием кармана и КАИК, был установлен ПИЦВК для введения FVIII «по требованию». В дальнейшем больной отказался от установки порта и предпочел использовать только ПИЦВК, дважды сменив их: один раз удалив случайно, другой раз — из-за механической поломки. Больной отмечает отсутствие необходимости в специальных иглах, простоту использования, несмотря на то, что у него ампутирована одна нога до средней трети бедра и он пользуется костылями.

Длительность использования ПИЦВК составила от 7 до 464 дней (медиана — 214 дней). Среди ранних осложнений следует отметить 2 случая гематом на плече, в месте пункции вены, которые были небольшими и не потребовали дополнительной гемостатической терапии.

За время использования наблюдался 1 (9,1%) случай КАИК, инцидентность КАИК составила 0,41 на

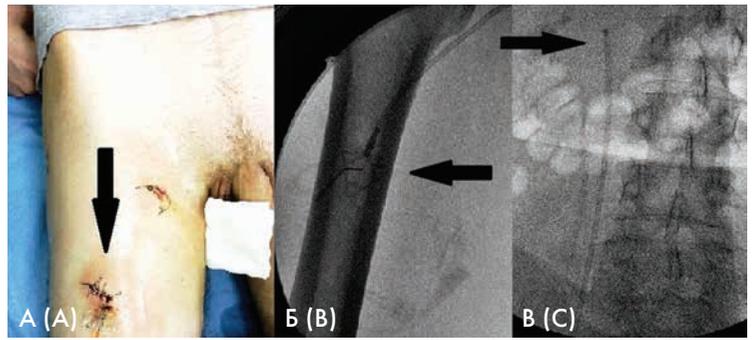


Рисунок 4. Порт-система, установленная через бедренную вену. **А** — внешний вид с позиционированием камеры на бедре (стрелкой обозначена камера порт-системы с установленной иглой Губера); **Б, В** — вид при рентгеноскопии при установке порт-системы (**Б** — стрелкой обозначена камера порт-системы (пластиковая) с рентгенопозитивной подложкой; **В** — стрелкой обозначен рентгенконтрастный конец катетера порт-системы в просвете нижней полой вены).

Figure 4. Port system implanted through the femoral vein. **A.** Port placement site (the arrow shows the chamber accessed with a Huber needle). **B, C.** Port system on the X-ray films. (**B.** The arrow points at the radiopaque identifier of the plastic chamber. **C.** The arrow points at the distal radiopaque tip of the catheter in the inferior vena cava.)

1000 катетеро-дней. После удаления и посева дистального конца ПИЦВК выявлен 1 случай колонизации ПИЦВК *Streptococcus epidermidis*, протекавший без каких-либо клинических проявлений (инцидентность 0,41 на 1000 катетеро-дней). Наиболее частыми поздними осложнениями при использовании ПИЦВК были механические (обструкция и поломка катетера), инцидентность которых составила 1,23 на 1000 катетеро-дней. Все ПИЦВК закрывались только 0,9% раствором натрия хлорида, без добавления раствора гепарина.

Порт-системы были установлены у 6 больных — в 3 случаях через внутреннюю яремную вену, в 2 случаях через подключичную вену (рис. 3). У одного больного гемофилией А в возрасте 40 лет для лечения геморрагического синдрома ранее выполнялись множественные катетеризации центральных вен, в том числе с помощью порта, после которых развились тромбозы и стенозы внутренних яремных, подключичных и плечеголовных вен справа и слева. У этого больного катетеризировали нижнюю полую вену путем пункции общей бедренной вены, установив порт-систему с клапаном Грошонга на дистальном конце катетера и выведя резервуар порта на переднюю поверхность бедра (рис. 4). Наличие клапана Грошонга предотвращало заброс крови в порт-систему при принятии больным вертикального положения и позволяло закрывать порт раствором 0,9% натрия хлорида без гепарина.

Частота КАТ при использовании портов среди больных гемофилией составила 16,6% (1 случай через 2 года и 2 месяца после установки порта), инцидентность КАТ — 0,15 на 1000 катетеро-дней. Наблюдался

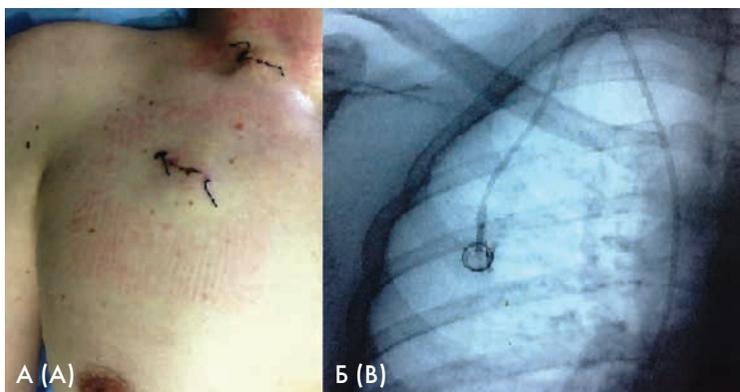


Рисунок 3. Порт-система, установленная в правую внутреннюю яремную вену. **А** — видна нить внутрикожного шва после ушивания подкожного кармана для камеры порт-системы; **Б** — видны камера и катетер порт-системы при рентгеноскопии.

Figure 3. Port system implanted through the right jugular vein. **A.** Port chamber was implanted in the pocket and skin was sutured. **B.** View of the port chamber and catheter on the chest X-ray film

Таблица 2. УДЦВД, установленные у больных гемофилией и болезнью Виллебранда
Table 2. LTCVD in patients with hemophilia and Willebrand disease

№	ФИО Patient	Возраст, пол Age, gender	Диагноз Diagnosis	Цель Aim of LTCVD insertion	УДЦВД Type of LTCVD	Вена Vein	Осложнения Complications	Срок службы, дней Dwell time, days	Посевы Blood cultures
1	ЕАА EAA	37, м 37, M	ГА Hemophilia A	Введение FVIII FVIII administration	Порт Port	v jugularis int dext	Б/о No complications	987 — н. в. 987 - up till now	
2	КРЮ KRYu	44 м 44, M	ГА Hemophilia A	Введение FVIII FVIII administration	Порт Port	v jugularis int dext	Б/о No complications	91 — н. в. 91 - up till now	
3	КАЯ KAY	52, м 52, M	ГВ Hemophilia B	Введение FIX FIX administration	Порт Port	v subclavia dext	Б/о No complications	2372 — н. в. 2372 - up till now	
4	МДА MDA	58, м 58 M	ГА + ингибитор к FVIII Inhibitor Hemophilia A	ИИТ ITI	ПИЦВК PICC	v cephalica dext	Обструкция Obstruction	360	
		59, м 59, M	ГА + ингибитор к FVIII Inhibitor Hemophilia A	ИИТ ITI	ПИЦВК PICC	v basilica dext	Поломка Catheter fracture	214	
		59, м 59, M	ГА + ингибитор к FVIII Inhibitor Hemophilia A	ИИТ ITI	ПИЦВК PICC	v brachialis sin	Обструкция Obstruction	464	
		60, м 60, M	ГА + ингибитор к FVIII Inhibitor Hemophilia A	ИИТ ITI	ПИЦВК PICC	v brachialis dext	Колонизация Catheter colonisation	190	Streptococcus epidermidis
5	ССН SSN	45, ж 45, F	БВ Willebrand disease	ХТ Chemotherapy	ПИЦВК PICC	v basilica sin	Гематома Hematoma	287	
6	ТСВ TSV	37, м 37, M	ГА Hemophilia A	Введение FVIII FVIII administration	ПИЦВК PICC	v brachialis dext	Обструкция Obstruction	77	
37, м 37, M		ГА Hemophilia A	Введение FVIII FVIII administration	Порт Port	v jugularis int dext	КАТ CAT	803		
40, м 40, M		ГА Hemophilia A	Введение FVIII FVIII administration	Порт Port	v femoralis sin	Гематома Hematoma	99 — н. в. 99 - up till now.		
9	ТИС TIS	72, м 72, M	Ингибитор к FVIII rFVIIa administration	Введение rFVIIa administration	ПИЦВК PICC	v brachialis dext	Гематома Hematoma	7	
10	ХАР CAR	45, м 45, M	ГА + ингибитор к FVIII Inhibitor Hemophilia A	ИИТ ITI	ПИЦВК PICC	v basilica sin	Б/о No complications	364	

Таблица 2 (окончание). УДЦВД, установленные у больных гемофилией и болезнью Виллебранда
Table 2. LTCVD in patients with hemophilia and Willebrand disease

№	ФИО Patient	Возраст, пол Age, gender	Диагноз Diagnosis	Цель Aim of LTCVD insertion	УДЦВД Type of LTCVD	Вена Vein	Осложнения Complications	Срок службы, дней Dwell time, days	Посевы Blood cultures
11	ХАА КАА	42, м 42, M	ГА Hemophilia A	Введение FVIII FVIII administration	Порт Port	v subclavia dext	КАИК, инфекция кармана CABS1, pocket infection	2160	<i>Staphylococcus aureus</i>
			ГА Hemophilia A	Введение FVIII FVIII administration	ПИЦВК PICC	v basilica sin	КАИК CABS1	93	<i>Kebstiella oxytoca</i>
		ГА Hemophilia A	Введение FVIII FVIII administration	ПИЦВК PICC	v basilica dext	Случайно удален Removed accidentally	14		
12	КАА	36, м 36, M	ГА+ ингибитор к FVIII Inhibitor Hemophilia A	ИИТ ITI	ПИЦВК PICC	v brachialis dext	Б/о No complications	360	

БВ — болезнь Виллебранда; б/о — без осложнений; ГА — гемофилия А; ИИТ — индукция иммунной толерантности; КАИК — катетерассоциированная инфекция кровотока; КАТ — катетерассоциированный тромбоз; н. в. — используется по настоящее время; ПИЦВК — периферически имплантируемый центральный венозный катетер; УДЦВД — устройство длительного центрального венозного доступа.
 ITI — immune tolerance induction; CABS1 — catheter-associated bloodstream infections; CAT — catheter-associated thrombosis; PICC — peripherally inserted central catheter; LTCVD — long-term central venous device.

1 случай КАИК и инфекции кармана порта, вызванный *Staphylococcus aureus* (16,6%), через 6 лет после установки порт-системы, инцидентность 0,15 на 1000 катетеро-дней. В связи с КАТ и инфекцией были удалены 2 из 6 портов, остальные используются по настоящее время. Общее время использования порт-систем в настоящий момент составило 6512 дней, удалены лишь 2 из 6 портов на 2160-й и 803-й дни использования.

Обсуждение

Для долговременного лечения больных гемофилией могут быть использованы периферический доступ [12], артериовенозная фистула (АВФ) [13–17], а также УДЦВД, к которым относят туннелируемые центральные венозные катетеры [18–20], периферически имплантируемые центральные венозные катетеры (ПИЦВК) [18, 19, 21] и полностью имплантируемые порт-системы (порты) [11, 18–20, 22–24]. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки (табл. 3).

Метод выбора при обеспечении сосудистого доступа у пациентов с гемофилией — пункция периферических вен. Она не связана с большим количеством осложнений, требуются иглы малого калибра (23–25 G), а короткое время инфузии достаточно для введения концентратов факторов. Обычно пунктируют вены руки с помощью иглы-бабочки [25]. Повторные частые вене-пункции могут осложниться гематомами.

Однако у некоторых пациентов использование периферического венозного доступа невозможно из-за малого размера вен, плохой переносимости повторных вене-пункций, необходимости частого использования сосудистого доступа. Причинами отказа от использования периферического доступа могут явиться возраст пациентов и частые кровотечения [12, 19]. По данным литературы, невозможность использовать периферический венозный доступ с переходом на УДЦВД были отмечены у 148 (27%) из 547 больных гемофилией детей [18]. Из 56 детей с гемофилией в возрасте от 6 месяцев до 2,1 года (медиана — 1,3 года), которым проводилась первичная профилактика, 21 (37,5%) ребенку потребовалась установка УДЦВД [22]. Таким образом, от четверти до трети больных гемофилией нуждаются в УДЦВД.

По сравнению с периферическим венозным доступом применение УДЦВД значительно удорожает лечение больных гемофилией: общая стоимость госпитализации 155 детей, которых лечили с использованием периферического доступа, и 155 детей с УДЦВД составила 25 389 и 47 200 долларов США соответственно ($p = 0,02$) [26]. При использовании УДЦВД чаще, по сравнению с периферическим венозным доступом, наблюдались инфекции (29 и 17% случаев соответственно, $p = 0,01$, относительный риск (ОР) 2,09 (95% ДИ 1,17–3,71, $p = 0,01$)) и тромбозы (6 и 1% случаев соответственно; $p = 0,05$, ОР 4,45 (95% ДИ 0,94–21,20, $p = 0,06$)) [26].

Таблица 3. Преимущества и недостатки различных сосудистых доступов у больных гемофилией
Table 3. Advantages and disadvantages of different types of vascular accesses in hemophilia patients

Тип Type	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages
Иньекции в периферические вены <i>Injections in peripheral veins</i>	Нет установленного устройства Не требуется хирургическое вмешательство Низкий риск инфицирования Нет необходимости в специальном обслуживании <i>No external devices</i> <i>No surgery required</i> <i>Low risk of infections</i> <i>No special care required</i>	Не всегда можно быстро пунктировать вену, особенно в домашних условиях Возможна гематома в месте инъекции <i>Low likelihood of successful access at first attempt, especially at home</i> <i>Possible hematoma at site of injection</i>
АВФ <i>Arteriovenous fistula</i>	Нет установленного устройства Низкий риск инфицирования Не нужны специальные иглы Длительное использование <i>No external devices</i> <i>Low risk of infections</i> <i>Special needles not required</i> <i>Long duration</i>	Требуется хирургическое вмешательство при установке Требуется время для «созревания» Ограничение нагрузки на руку Обучение ухаживающих лиц, персонала <i>Surgical insertion</i> <i>Time for maturation required</i> <i>Limit physical activities of the arm</i> <i>Specific training needed</i>
ПИЦВК <i>PICC</i>	Нет риска пневмоторакса, гемоторакса при установке Не нужны специальные иглы Можно использовать сразу после установки Не требуются концентраты факторов свертывания при установке Нет прокола кожи при инъекции <i>No risk of pneumothorax and hemothorax</i> <i>Special needles not required</i> <i>Immediate use</i> <i>No factor concentrates required</i> <i>No skin puncture</i>	Требуется ультразвуковая навигация, рентгеновский контроль при установке Ограничение подвижности руки Мешает передвижению на костылях Риск инфицирования Ограниченная длительность использования Ограничения при купании, приеме душа Риск дислокации <i>Ultrasound and X-ray inspections required during insertion</i> <i>Limit physical activities of the arm</i> <i>Complicates the movement on crutches</i> <i>Risk of infections</i> <i>Limited duration</i> <i>Need protective dressings during bathing or swimming</i> <i>Risk of displacement</i>
Туннелируемые катетеры <i>Tunneled catheters</i>	Не требуется хирургическое вмешательство Не нужны специальные иглы, обучение Можно использовать сразу после установки Нет прокола кожи при инъекции <i>No surgery required</i> <i>Special needles not required</i> <i>Immediate use</i> <i>No skin puncture</i>	Риск пневмоторакса, гемоторакса при установке Риск инфицирования Ограниченная длительность использования Виден через легкую одежду Может легко повредиться Риск дислокации при физической активности, спонтанно Могут дислоцироваться по мере роста ребенка Ограничения при купании, приеме душа Риск тромбоза <i>Risk of pneumothorax and hemothorax</i> <i>Risk of infections</i> <i>Limited duration</i> <i>Visible through clothes</i> <i>Can be damaged</i> <i>Risk of displacement</i> <i>Risk of dislodgement in children due to their growth</i> <i>Need protective dressings during bathing or swimming</i> <i>Risk of thrombosis</i>

Таблица 3 (окончание). Преимущества и недостатки различных сосудистых доступов у больных гемофилией
Table 3. Advantages and disadvantages of different types of vascular accesses in hemophilia patients

Тип Type	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages
Полностью имплантируемые порт-системы <i>Fully implantable port systems</i>	<p>Не нужны специальные покрытия при купании Имеют преимущества у детей младше 2 лет, у которых наружные катетеры по мере роста и вытягивания ребенка могут дислоцироваться Позволяют вести активный образ жизни, принимать душ, плавать без специальной наклейки Не требуют ежедневного ухода Косметический эффект Длительное использование (> 1 года) Меньше риск инфицирования</p> <p><i>No protective dressings during bathing or swimming Are preferable for children younger than 2 years, in whom external catheters can dislodge due to physical growth No limitation for physical activities, bathing, swimming Less frequent care Cosmetic effect Long duration (> 1 year) Low risk of infections</i></p>	<p>Требуется хирургическое вмешательство для установки Стоимость катетера, концентратов факторов при установке Риск тромбозов Необходимость прокола кожи Специальное обучение персонала, родственников, пациента Специальные иглы Возможна эрозия кожи над резервуаром</p> <p><i>Surgical insertion Cost of concentrates of factors for implantation Risk of thrombosis Skin puncture required Specific training needed Proper needle required Possible skin erosion after prolonged use</i></p>

В наших наблюдениях длительный сосудистый доступ обеспечивали с помощью либо порт-систем, либо ПИЦВК. В литературе описывают применение у больных гемофилией также артериовенозных фистул (АВФ), которые мы не использовали в нашей практике.

Для формирования АВФ используют недоминантную руку. Перед процедурой с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) проверяют проходимость и диаметр медалльной и латеральной подкожных вен, плечевой вены [13]. Медалльная или латеральная подкожная вена диаметром менее 2 мм не используются, поскольку калибр этих вен недостаточен для «созревания» АВФ [17]. Гемостаз перед операцией обеспечивают введением концентратов FVIII или FIX болюсом 70–100 МЕ/кг таким образом, чтобы добиться активности дефицитного фактора свертывания в плазме не менее 100%. У больных с ингибитором применяют шунтирующие препараты (анитиингибиторный коагулянтный комплекс, 80–100 ед/кг, rFVIIa, 120 мкг/кг). Выполняется формирование АВФ по типу «конец в бок» в условиях общей или местной анестезии. После операции уровень дефицитного фактора поддерживают не менее 50% в 1–3-й дни, не менее 30% в 4–7-й дни. У пациентов с наличием ингибитора вводят rFVIIa каждые 2–3 ч в дозе 90–120 мкг/кг в течение первых 24 ч и затем каждые 4–6 ч до 7-го дня либо вводят анитиингибиторный коагулянтный комплекс в дозе 80–100 ед/кг каждые 8 ч первые 3 дня, а затем каждые 12 ч. Для предупреждения тромбоза на фоне заместительной терапии факторами свертывания вводят гепарин в дозе 5 ед/кг/ч в течение 3 дней у больных с ингибиторами и без ингибиторов. Швы снимают

через 7–10 дней. «Созревание» АВФ определяется по достаточной дилатации вены и артериализации кровотока, что происходит в среднем в течение 3 недель. Для облегчения пункции АВФ выше может быть наложен жгут на руку, чтобы достичь расширения вены [15].

В литературе суммарно в 4 работах [13, 14, 17, 27] описан 101 больной гемофилией с АВФ. Не было ни одного случая инфицирования АВФ при сроке наблюдения до 4 лет. Возраст больных, при котором была установлена АВФ, колебался от 8 мес до 27 лет. Проходимость АВФ в первый год использования составляла 100%, спустя 3 года — 80% и спустя 4 года — 75% [17].

Значительно чаще, чем АВФ, для обеспечения долговременного сосудистого доступа используют УДЦВД. Показанием к установке УДЦВД является потребность в регулярном долговременном сосудистом доступе у пациентов с гемофилией, у которых невозможно использовать периферический венозный доступ из-за малого диаметра вен, отсутствия видимых периферических вен; у детей, которые плохо переносят повторные венопункции. Наиболее частые причины установки УДЦВД у больных гемофилией — индукция иммунной толерантности (34,9%), трудный венозный доступ (31,8%), профилактическая терапия (29,1%) [28]. Все УДЦВД можно разделить на три вида: ПИЦВК, туннелируемые катетеры Хикмана, Леонарда или Бровиака и полностью имплантируемые порт-системы (порты). Каждый из них имеет свои преимущества и недостатки (табл. 3). При выборе того или иного УДЦВД принимаются во внимание возраст пациента, частота кровотечений, проводимое лечение [28].

В настоящей работе не использовались у пациентов с гемофилией туннелируемые катетеры (катетеры Бровиака, Хикмана, Леонарда), хотя они широко применяются в НМИЦ гематологии при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Туннелированные катетеры изготавливают из биосовместимого рентгенконтрастного силикона или полиуретана, что обеспечивает их биологическую инертность, предотвращает образование фибрина и окклюзию катетера. Часть катетера, предназначенная для нахождения в подкожном туннеле, оснащена дакроновой манжетой, врастающей в окружающие ткани с обеспечением его фиксации и создающей химический и физический барьеры для распространения инфекции. Туннелированные катетеры бывают однопросветными, двухпросветными или трехпросветными, имеют на проксимальном открытом конце Луэр Лок коннектор и зажимы. Дистальный конец туннелируемого катетера может быть либо открытым, либо оснащенным клапаном Грошонга. Туннелируемый ЦВК может быть установлен во внутреннюю яремную вену, подключичную вену, если позволяет размер вены — в наружную яремную вену.

Осложнения, возникающие при использовании туннелируемых катетеров, могут быть присущи как всем центральным венозным катетерам (пневмоторакс, воздушная эмболия, кровотечение, гематома, нарушения ритма сердца, перфорация сосуда, тромбоэмболия, повреждение грудного лимфатического протока, окклюзия катетера, тромбоз, КАИК и др.), так и только туннелируемым катетерам (аллергическая реакция на ионы серебра или коллаген, входящие в покрытие манжеты, эрозия манжеты через кожу, синдром заземления, инфекция туннеля катетера, дислокация катетера). Применение катетеров Бровиака у 6 детей, больных гемофилией (из них 5 — с наличием ингибиторов), в течение от 71 до 2064 дней (медиана 1163 дня) не выявило побочных эффектов [29]. Все катетеры снабжались клапаном-коннектором, предупреждающим обратный заброс крови и аспирацию воздуха при использовании. Авторы отмечают простоту использования, легкость домашнего ухода за катетером, отсутствие проколов кожи, комплаентность опекунов (родственников) больного [29]. В то же время туннелируемые катетеры используют значительно реже, чем порты. В метаанализе [23], включавшем 2704 больных гемофилией, которым было установлено 2973 УДЦВД, на катетеры Бровиака приходилось 12,6% случаев, на катетеры Хикмана — всего 6,6%. Большие размеры этих катетеров допускают большие объемы инфузий, что необходимо при трансплантации, но, как правило, не требуется у пациентов с гемофилией. Открытые проксимальные концы, выходящие на кожу, с одной стороны, повышают риск инфицирования, а с другой стороны, при их использовании в домашних условиях возможны обратный заброс крови и аспирация возду-

ха, поэтому дополнительно требуется применение специальных клапанов-коннекторов.

Считается, что для пациентов с гемофилией без ингибиторов к факторам свертывания наилучшим вариантом УДЦВД является порт-система как наименее подверженная инфекционным осложнениям [19, 24]. До 76—77% больных гемофилией, нуждающихся в УДЦВД, имеют порт [18, 28]. В метаанализе [23], включавшем 2704 больных гемофилией, которым было установлено 2973 УДЦВД, на порты приходилось 67,5% случаев. В нашем исследовании порт-система использовалась у 6 из 7 больных гемофилией без ингибиторов. ПИЦВК был установлен лишь 1 больному, еще одному больному ПИЦВК был имплантирован после инфицирования порта.

У пациентов с ингибиторами к факторам свертывания применение портов может быть предпочтительным, однако при принятии решения о выборе между портом и внешним УДЦВД необходимо принимать во внимание такие факторы, как титр ингибитора, риск гематомы при установке порта, возможность инфицирования. Несмотря на гемостатическую терапию шунтирующими препаратами, имплантация порт-систем у больных с ингибиторами нередко осложняется гематомами. Гематомы вокруг порта были выявлены у 7 из 34 больных гемофилией без ингибитора и у 4 из 7 больных с наличием ингибиторов [30]. Согласно данным исследования, проведенного в 17 центрах США, при установке ЦВК у 75 больных ингибиторной гемофилией для проведения индукции иммунной толерантности гематомы вокруг центральных катетеров отмечены в 28—42% случаев [31]. Согласно испанским данным, у 40% больных с ингибиторной гемофилией катетеризация центральных вен осложнялась гематомами [32]. В новозеландском исследовании при установке портов кровотечение отмечено у 3 из 4 больных с ингибиторной формой гемофилии [33].

Поэтому у пациентов с высоким титром ингибиторов к факторам свертывания безопасными являются ПИЦВК. Их преимуществом является простота использования, недостатком — риск инфицирования. В литературе имеются сообщения о применении ПИЦВК у больных ингибиторной формой гемофилии [21]. В одном из них описывается установка ПИЦВК двум больным ингибиторной формой гемофилии после предварительного введения антиингибиторного коагулянтного комплекса в дозе 75 МЕ/кг. У одного из больных после катетеризации развилось кровотечение, потребовавшее дополнительного введения rFVIIa. Дальнейшее использование катетеров протекало без осложнений [21].

В нашем исследовании всем больным с наличием ингибиторов были установлены ПИЦВК. Их установка не требовала дополнительного введения шунтирующих препаратов, госпитализации больных, что значительно удешевляло саму процедуру. Однако и

ряд больных гемофилией без наличия ингибиторов предпочитал ПИЦВК портам, поскольку ими легче пользоваться, не нужны специальные навыки в отличие от портов, пользоваться которыми (вколоть иглу в резервуар, промыть) нередко не могут не только сами пациенты, но и медицинский персонал, не нужны специальные иглы Губера. Более того, опыт работы показал, что есть еще одна область применения ПИЦВК у больных с врожденными коагулопатиями — при необходимости лечения, не связанного с введением факторов свертывания, например химиотерапии при онкологических заболеваниях. Пункция резервуара порта без введения факторов свертывания у этой категории больных может привести к гематоме, поэтому установка ПИЦВК явилась хорошей альтернативой при проведении химиотерапии в течение достаточно длительного времени.

Важной проблемой явилось промывание и закрытие УДЦВД (табл. 4). Промывание катетера осуществляется 0,9% раствором натрия хлорида и предназначено для очищения его просвета. Объем раствора для промывания должен быть адекватным, чтобы удалить депозиты фибрина из катетера и из резервуара порта. При промывании болюсно вводят раствор шприцем объемом не менее 10 мл. Шприцы меньшего объема создают высокое давление, что может привести к повреждению катетеров. От техники промывания зависят поток жидкости в просвете

катетера и эффективность промывания просвета катетера. Непрерывное введение раствора, создающее ламинарный поток, является менее эффективным, чем прерывистое пульсирующее введение жидкости, создающее турбулентный поток [34].

Закрытие катетера замком представляет собой введение ограниченного объема жидкости на период времени, когда катетер не используется, для предупреждения тромбирования и колонизации просвета катетера. Традиционно в качестве антикоагулянта для закрытия используют раствор гепарина (100 ед/мл) [35]. Объем закрытия должен быть равен примерно двум объемам катетера, т. е. 3—5 мл для катетеров Хикмана или Бровиака и 4—6 мл для портов [19]. При использовании «гепариновых замков» для закрытия катетеров у больных гемофилией рекомендуется аспирировать раствор с гепарином перед началом использования катетера [19]. Больным, получающим профилактику через день, не требуется предварительной аспирации гепарина, однако больным с массой тела менее 10 кг, получающим профилактику каждый день, и больным с наличием ингибиторов она необходима. Применение катетеров с клапаном Грошонга, а также катетеров, снабженных устройствами Clampless, Safsite, позволяет закрывать катетеры без гепарина, заполнив их только раствором хлорида натрия. В ряде центров предпочитают не использовать раствор гепарина для закрытия УДЦВД у больных гемофилией. В многоцентровом исследовании [36] порты у больных гемофилией в 21 центре (215 детей, 310 портов) закрывали раствором гепарина (100 ед/мл), в трех центрах (16 детей, 31 порт) — только 0,9% раствором хлорида натрия. Разницы в частоте окклюзии катетеров в группе, в которой порты закрывали с гепарином (38 из 310 портов — 12%), и в группе, где порты закрывали без гепарина (1 из 31 порта — 3%), не выявлено ($p = 0,230$). У наблюдаемых нами больных закрытие катетеров проводилось 0,9% раствором хлорида натрия без добавления гепарина.

В результате в наблюдаемой нами когорте больных было 2 случая окклюзии ПИЦВК, явившихся причиной удаления катетеров. В то же время применение порт-системы с клапаном Грошонга на дистальном конце катетера при установке катетера в бедренную вену позволило избежать заброса крови при вертикальном положении больного, что неизбежно наблюдается при применении обычных катетеров, даже при закрытии их только 0,9% раствором NaCl, без антикоагулянтов.

Другой, хоть и редко встречающийся проблемой, ограничивающей применение УДЦВД, являются КАТ. По данным литературы, при использовании УДЦВД у больных гемофилией КАТ имеют инцидентность 0,056 (95% ДИ 0,016—0,196) на 1000 катетеро-дней и являются причиной удаления УДЦВД в 4,1% случаев [23]. В нашем исследовании КАТ явился причиной удале-

Таблица 4. Режимы промывания и закрытия катетеров [35]
Table 4. Flushing and locking regimen [35]

Промывание катетера <i>Catheter flushing</i>	
Введение препаратов <i>Drug administration</i>	Промывать УДЦВД необходимо болюсно до и после введения лекарственных препаратов и компонентов крови 10 мл 0,9% раствора NaCl <i>Flush with 10 mL normal saline before and after administration of drugs and blood components</i>
Закрытие катетера <i>Catheter locking</i>	
Объем <i>Volume</i>	- 1,5 мл для ПИЦВК, туннелируемых катетеров с небольшим (≤ 1 мм) внутренним диаметром - 2,5 мл для туннелируемых катетеров с большим (≥ 1 мм) внутренним диаметром - 2,5 мл для портов <i>- 1.5 mL for PICCs, small-bore tunnelled catheters ($1 \leq$ mm ID)</i> <i>- 2.5 mL for large-bore tunnelled catheters ($1 \geq$ mm ID)</i> <i>- 2.5 mL for ports</i>
Режимы <i>Regimen</i>	Еженедельно для туннелируемых катетеров и ПИЦВК Каждые 6—8 недель для порт-систем <i>Weekly in tunnelled catheters and PICCs</i> <i>q6w–q8w in ports</i>

ния порта в 1 случае (частота КАТ 16,6%, инцидентность 0,15 на 1000 катетеро-дней). У этого больного гемофилией А (ТСВ, табл. 3) к 37-му году жизни после множества катетеризаций краткосрочными центральными венозными катетерами развились стенозы левой внутренней яремной, левой подключичной и левой плечевого вен. Ему была установлена порт-система в правую внутреннюю яремную вену, которая через 2,2 года была удалена в связи с развитием КАТ правой внутренней яремной и правой плечевого вен. Сосудистый доступ у него был обеспечен имплантацией порт-системы через бедренную вену.

КАТ нередко протекают бессимптомно. У 13 (81%) из 16 больных гемофилией, у которых центральные венозные катетеры использовались на протяжении от 2 месяцев до 6,7 года (в среднем 1 год), при венографии были обнаружены катетерассоциированные тромбозы глубоких вен [37]. Это больше, чем в исследовании Journeuse et al. [38], по данным которого частота КАТ при гемофилии составляла 53%. У значительной части больных в обоих исследованиях тромбозы протекали бессимптомно [37, 38]. Клинически КАТ проявляются болями в руке, болезненностью при пальпации, отеком, эритемой, локальной гипертермией, появлением коллатеральных сосудов. Риск тромбоза у больных с катетером Хикмана в 5 раз выше, чем у больных с порт-системой [39]. Риск КАТ растет с увеличением размера катетера [40].

В наших наблюдениях основной причиной КАТ было введение больших доз концентрата FVIII, после чего пиковая активность FVIII в плазме часто превышала 200%. Не было выявлено ни одного случая наследственной тромбофилии у больных гемофилией. Гемофилия и тромбофилия относятся к орфанным заболеваниям, сочетание этих двух патологий хотя и редко, но возможно. Описаны различные мутации, ассоциированные с тромбофилией, которые находят у пациентов с гемофилией: мутация FV Лейден, мутация фактора ПС20210А, G 20210А мутация в гене протромбина, гипергомоцистеинемия, дефицит протеина С, протеина S, антитромбина III и др. [41, 42]. Сочетание с тромбофилией ослабляет выраженность геморрагического синдрома при гемофилии. Полиморфизм генов, ассоциированных с тромбофилией, встречается среди пациентов с гемофилией в 3–6% случаев, т. е. с той же частотой, что и в общей популяции [43]. Поэтому рутинный скрининг на тромбофилию больных гемофилией до установки УДЦВД не оправдан и не гарантирует, что КАТ не разовьется.

Более частым осложнением при использовании УДЦВД явилась катетерассоциированная инфекция. В метаанализе, включавшем 48 исследований, проведенных у 2704 пациентов с гемофилией, которым были установлены 2973 УДЦВД, было зарегистрировано 1190 инфекционных осложнений, или 0,66 на 1000 катетеро-дней (95% ДИ 0,44–0,97 на 1000 кате-

теро-дней). Среднее время до первой инфекции, ассоциированной с УДЦВД, составляло 295 дней (95% ДИ 181–479 дней) [23]. В 70% случаев причиной удаления УДЦВД у пациентов с гемофилией являлась инфекция [23].

В финском исследовании [44], включавшем 58 пациентов с гемофилией, которым были установлены 106 УДЦВД, частота КАИК составила 17 (16%) случаев, инцидентность — 0,12 на 1000 катетеро-дней, из-за инфекции были удалены 12 (11,3%) из 106 УДЦВД. Порты инфицируются значительно реже, чем другие УДЦВД. Инцидентность инфекции, ассоциированной с УДЦВД, при использовании портов составила лишь 31% от инцидентности инфекции при использовании внешних катетеров, т. е. почти в 3 раза ниже [23].

В нашем исследовании при использовании ПИЦВК частота КАИК составила 9,1%, а инцидентность — 0,41 на 1000 катетеро-дней, аналогичные показатели при использовании порт-систем составляли 16,6% и 0,15 на 1000 катетеро-дней. Низкой частоте КАИК при использовании ПИЦВК есть несколько объяснений. Рука меньше колонизируется патогенами, чем передняя стенка грудной клетки и шея [45]: на коже руки выявляется в среднем 5–10 колониеобразующих единиц (КОЕ) бактерий/см², а на коже шеи и груди — 1000–10 000 КОЕ/см², что обусловлено разной температурой кожи на различных участках тела [46]. Кроме того, на шее и груди сложнее соблюдать гигиену вследствие возможного затекания секрета из носа, рта, а у мужчин вследствие роста волос на шее и наличия бороды, необходимости бритья [47]. Кроме того, ПИЦВК почти в два раза длиннее обычных центральных катетеров, поэтому вероятность того, что при попадании на внешнюю поверхность катетера микроорганизмы достигнут его дистального конца, меньше.

Фактором риска инфекции является возраст пациентов с гемофилией. Согласно данным метаанализа, риск катетерассоциированной инфекции у детей младше 6 лет почти в 2 раза выше, чем у детей более старшего возраста. Этому способствуют несколько факторов: доступ к венам малого диаметра у маленьких детей более труден, у них сложнее поддерживать стерильность вокруг катетера, кроме того, у маленьких детей чаще применяют анестетический крем, который создает плохо смываемую липидную пленку [23].

Независимым фактором риска инфекционных осложнений при использовании УДЦВД является наличие у больных гемофилией ингибиторов [12, 23]. Коэффициент заболеваемости инфекционными осложнениями, ассоциированными с УДЦВД, среди пациентов с наличием ингибиторов составляет 1,67 (95% ДИ 1,15–2,43) КАИК [23]. Объясняют это тем, что при наличии ингибиторов УДЦВД чаще используются, чем при профилактике, кроме того, предрасполагают к инфекции и кровоизлияния, образующи-

еся вокруг порта после установки порта и инъекций у больных с ингибиторами [23, 24]. Инцидентность инфекции у пациентов с наличием ингибиторов составила 5,92 на 1000 койко-дней, у пациентов без ингибиторов — 0,99 на 1000 койко-дней ($p = 0,0001$), хотя частота инфекционных осложнений была близкой — 73 и 63% [24]. У пациентов с ингибиторной гемофилией раньше ($p = 0,006$) и чаще ($p = 0,00001$) развивалась катетерассоциированная инфекция, и у них раньше удаляли УДЦВД вследствие инфекции ($p = 0,05$), чем у больных гемофилией без ингибиторов [24].

Важная роль в предупреждении инфекционных осложнений отводится правильному уходу за УДЦВД. В исследовании Khaig et al. [36] обследовали 240 детей в возрасте от 0,02 до 7,94 года (медиана 1,31 года), больных гемофилией, у которых были установлены 352 порта на общий срок 2 156 988 катетеро-дней у пациентов без ингибиторов и 183 852 катетеро-дня у пациентов с ингибиторами (медиана 2,94 года). Сравнивали частоту ассоциированных с портами инфекционных осложнений в зависимости от тактики ухода за портами: 1) группа асептической техники, при которой избегали прикосновения к устройству ($n = 46$); 2) группа стерильной техники, где применяли стерильные перчатки, халаты и стерильное поле, правила асептики ($n = 131$); 3) полностью стерильная асептическая техника, халаты, маски, перчатки ($n = 16$). В этом исследовании из-за инфекции были удалены 34% (118 из 352) портов и не было выявлено различий в частоте инфекционных осложнений между тремя видами техники ухода за катетерами. Единственным фактором, повышающим частоту инфекционных осложнений, было наличие у больных ингибиторов [36].

Рекомендуется соблюдать правила асептики. Обязательно мытье рук (использование перчаток не заменяет мытья рук). Руки необходимо мыть с раствором антисептика. Чтобы уменьшить боль при проколе кожи, используют анестетический крем Эмла, содержащий лидокаин и прокаин, который сохраняет анальгетическое действие до 2 ч после удаления, однако после него остается остаточная жировая пленка, которая может явиться средой для роста бактерий. Поэтому место нанесения крема надо мыть с мылом. Для обработки кожи используют 10% повидон или 2% хлоргексидин, последний является предпочтительным [19].

При выявлении КАИК нами предпринимались попытки антибактериальной терапии. В то же время необходимо удалять УДЦВД, если результаты посева крови остаются положительными после соответствующего курса антибактериальной терапии, при инфекции, вызываемой грибами, повторных инфекциях, вызываемых теми же микроорганизмами после успешной антибактериальной терапии, туннельной и карманной инфекции и эрозии кожи над портом, а также бакте-

риемии, не разрешающейся в течение 48—72 ч на фоне антибактериальной терапии.

Таким образом, у больных гемофилией ПИЦВК может являться альтернативой порт-системе при обеспечении длительного сосудистого доступа, прежде всего у больных ингибиторной формой гемофилии, в случаях, когда невозможно обучить больного и ухаживающих за ним лиц пользоваться порт-системой, при доступности специальных игл, а также в случаях, когда больные гемофилией нуждаются в лечении, которое предусматривает внутривенное введение препаратов (например, противоопухолевая химиотерапия) и не предусматривает введение факторов свертывания. Необходимо определить потребность больных гемофилией в Российской Федерации в УДЦВД и разработать национальные рекомендации по их применению, учитывающие специфику медицинской помощи в регионах (удаленность от медицинских центров, обеспечение иглами, факторами свертывания, навыки медицинского персонала и т. д.).

Информация об авторах

Галстян Геннадий Мартинович (Galstyan G. M.), д. м. н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; телефон 8(495)-612-48-59, gengalst@gmail.com

Спирин Михаил Васильевич (Spirin M. V.), врач отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; телефон 8 (495) 612-48-59, spirin.m@blood.ru

Зозуля Надежда Ивановна (Zozulya N. I.), д. м. н., заведующая консультативным отделом коагулопатий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; телефон 8 (495) 612-29-12, zozulya.n@blood.ru

Полянская Татьяна Юрьевна (Polyanskaya T. Yu.), к. м. н., врач травматолог-ортопед высшей категории, старший научный сотрудник отдела гемофилии и других коагулопатий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; телефон 8 (495) 612-43-92, polyanskaya.t@blood.ru

Зоренко Владимир Юрьевич (Zorenko V. Yu.), д. м. н. заведующий отделом гемофилии и других коагулопатий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; телефон 8 (495) 613-24-69, zorenko.v@blood.ru

Литература

1. Ягудина Р. И., Молчанова Н. Б. Обзор рынка лекарственных препаратов, применяемых при лечении гемофилии в рамках федеральной программы «7 нозологий». Фармакоэкономика: теория и практика 2016; 4:109—114.
2. Румянцев А. Г., Румянцев С. А., Чернов В. М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. — М.: Гэотар-Медиа, 2013.
3. Зозуля Н. И., Андреева Т. А., Вдовин В. В., Перина Ф. Г. Регистр пациентов с ингибиторной формой гемофилии в Российской Федерации. Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины 2015; 1:186—188.

Остальные источники см. в References.

References

1. Yagudina R. I., Molchanova N. B. Market review of medicines used in the treatment of hemophilia under the federal program "7 nosologies". *Pharmacoeconomics: theory and practice (Farmakoeconomika: teoria i praktika)* 2016; 4:109–114 (in Russian).
2. Rumyantsev A. G., Rumyantsev S. A., Chernov V. M. Hemophilia in practice of doctors of various specialties (*Gemofilia v praktike vrachei razlichnyh spetsialnostej*). — M.: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian).
3. Zozulya N. I., Andreeva T. A., Vdovin V. V., Perina F. G. The register of inhibitor hemophilia patients in Russian Federation. *Actual questions of transfusiology and clinical medicine (Aktualnye voprosy transfuziologii i klinicheskoi meditsiny)* 2015; 1:186–188 (in Russian).
4. Sharp R., Cummings M., Fielder A. et al. The catheter to vein ratio and rates of symptomatic venous thromboembolism in patients with a peripherally inserted central catheter (PICC): A prospective cohort study. *Int J Nurs Studies*; 2015; 52:677–685.
5. Scott W. Central venous catheters. An overview of Food and Drug Administration activities. *Surg Oncol Clin N Am* 1995; 4:377–393.
6. Pittiruti M., Hamilton H., Biffi R. et al. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clinical Nutrition* 2009; 28:365–377.
7. Hamilton H., Bodenham A. R., ed. *Central Venous Catheters*. — Chichester: Wiley-Blackwell, 2009.
8. Sandrucci S., Mussa B. ed. *Peripherally inserted central venous catheters*. — Milan, Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer-Verlag Italia, 2014.
9. Debourdeau P., Kassab Chahmi D., Le Gal G. et al. 2008 SOR guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: Report from the working group. *Annals of Oncology* 2009; 20:1459–1471.
10. Zerati A. E., Wolosker N., de Luccia N. et al. Totally implantable venous catheters: history, implantation technique and complications. *J Vasc Bras* 2017; 16:128–139.
11. Fonseca A., Nagel K., Decker K. et al. Central venous access device insertion and perioperative management of patients with severe hemophilia A: a local experience. *Blood coagulation & fibrinolysis* 2016; 27:156–159.
12. Bertamino M., Riccardi F., Banov L. et al. Hemophilia care in the pediatric age. *Journal of Clinical Medicine* 2017; 6:54.
13. Thom K. E., Holzenbein T., Jones N. et al. Arteriovenous shunts as venous access in children with Hemophilia. *Hemophilia* 2018; 24:429–435.
14. Santagostino E., Gringeri A., Berardinelli L. et al. Long-term safety and feasibility of arteriovenous fistulae as vascular accesses in children with Hemophilia: a prospective study. *Br J Haematol* 2003; 123:502–506.
15. Mancuso M. E., Berardinelli L. Arteriovenous fistula as stable venous access in children with severe hemophilia. *Hemophilia* 2010; 16:25–28.
16. Mancuso M. E., Berardinelli L., Beretta C. et al. Improved treatment feasibility in children with hemophilia using arteriovenous fistulae: the results after seven years of follow-up. *Haematologica* 2009; 94:687–692.
17. McCarthy W. J., Valentino L. A., Bonilla A. S. et al. Arteriovenous fistula for long-term venous access for boys with hemophilia. *J Vasc Surg* 2007; 45:986–990.
18. Kulkarni R., Presley R. J., Lusher J. M. et al. Complications of Hemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Hemophilia* 2017; 23:207–214.
19. Ewenstein B. M., Valentino L. A., Journeycake J. M. et al. Consensus recommendations for use of central venous access devices in hemophilia. *Hemophilia* 2004; 10:629–648.
20. Rodriguez V., Mancuso M. E., Warad D. et al. Central venous access device (CVAD) complications in hemophilia with inhibitors undergoing immune tolerance induction: Lessons from the international immune tolerance study. *Hemophilia* 2015; 21:e369–374.
21. Park Y. Availability of peripheral inserted central catheters in severe hemophilia patients with inhibitors. *Korean Journal of Pediatrics* 2008; 41:1360–1362.
22. Langley A. R., Stain A. M., Chan A. et al. Experience with central venous access devices (CVADs) in the Canadian hemophilia primary prophylaxis study (CHPS). *Hemophilia* 2015; 21:469–476.
23. Valentino L., Ewenstein B., Navickis R. J. et al. Central venous access devices in Hemophilia. *Hemophilia* 2004; 10:134–146.
24. Mancuso M. E., Mannucci P. M., Sartori A. et al. Feasibility of prophylaxis and immune tolerance induction regimens in haemophilic children using fully implantable central venous catheters. *Br J Haematol* 2008; 141:689–695.
25. Valentino L. A., Kawji M., Grygotis M. Venous access in the management of hemophilia. *Blood Reviews*; 2011; 25:11–15.
26. Buckley B., Dreyfus J., Prasad M. et al. Burden of illness and costs among paediatric hemophilia patients with and without central venous access devices treated in US hospitals. *Hemophilia* 2018; 24:e93–102.
27. Santagostino E., Mancuso M. E. Venous access in haemophilic children: Choice and management. *Hemophilia* 2010; 16:20–24.
28. Valentino L. A., Kapoor M. Central venous access devices in patients with hemophilia. *Expert Review of Medical Devices* 2005; 2:699–711.
29. Izzi G., Franchini M., Bonetti L. et al. The use of central venous catheters in Hemophilia patients. *Hemophilia* 2010; 16:29–31.
30. Miller K., Buchanan G. R., Zappa S. et al. Implantable venous access devices in children with hemophilia: a report of low infection rates. *J Pediatr* 1998; 132:934–948.
31. Damiano M. L., Hutter J. J., Group T tri-regional nursing. Immune tolerance for Hemophilia patients with inhibitors: analysis of the western United States experience. *Hemophilia* 2000; 6:526–532.
32. Morado M., Jimenez-Yuste V., Villar A. et al. Complications of central venous catheters in patients with hemophilia and inhibitors. *Hemophilia* 2001; 7:551–556.
33. Bollard C. M., Teague L., Berry E. W. et al. The use of central venous catheters (portacaths) in children with hemophilia. *Hemophilia* 2000; 6:66–70.
34. Guiffant G., Durussel J. J., Flaud P. et al. Flushing ports of totally implantable venous access devices, and impact of the Huber point needle bevel orientation: Experimental tests and numerical computation. *Medical Devices: Evidence and Research* 2012; 5:31–37.
35. Goossens G. A. Flushing and locking of venous catheters: available evidence and evidence deficit. *Nurs Res Pract* 2015; 2015:985686.
36. Khair K., Ranta S., Thomas A. et al. The impact of clinical practice on the outcome of central venous access devices in children with hemophilia. *Hemophilia* 2017; 23:e276–281.
37. Price V. E., Carcao M., Connolly B. et al. A prospective, longitudinal study of central venous catheter-related deep venous thrombosis in boys with hemophilia. *J Thromb Haemost* 2004; 2:737–742.
38. Journeycake J. M., Quinn C. T., Miller K. L. et al. Catheter-related deep venous thrombosis in children with hemophilia. *Blood* 2001; 98:1727–1731.

39. Ng F., Mastoroudes H., Paul E. et al. A comparison of Hickman line- and Port-a-Cath-associated complications in patients with solid tumours undergoing chemotherapy. *Clin Oncol* 2007; 19:551–556.
40. Verso M., Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21:3665–3675.
41. Dargaud Y., Meunier S., Negrier C. Hemophilia and thrombophilia: an unexpected association! *Hemophilia* 2004; 10:319–326.
42. Negrier C., Vial J., Vinciguerra C. et al. Combined factor IX and protein C deficiency in a child: Thrombogenic effects of two factor IX concentrates. *Am J Hematol* 1995; 48:120–124.
43. Girolami A., Scandellari R., Zanon E. et al. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21:279–284.
44. Vepsäläinen K., Lassila R., Arola M. et al. Complications associated with central venous access device in children with hemophilia: A nationwide multicentre study in Finland. *Hemophilia* 2015; 21:747–753.
45. Sakai T., Kohda K., Konuma Y. et al. A role for peripherally inserted central venous catheters in the prevention of catheter-related blood stream infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol* 2014; 100:592–598.
46. Dougherty L., Lister S., ed. *The Royal Marsden manual of clinical nursing procedures*. 9th edition. — Wiley-Blackwell, 2015.
47. Luft D., Schmoor C., Wilson C. et al. Central venous catheter-associated bloodstream infection and colonisation of insertion site and catheter tip. What are the rates and risk factors in haematology patients? *Ann Hematol* 2010; 89:1265–1275.