

11. Azimova M.Kh., Galstyan G.M., Gaponova T.V., Karyakin A.V., Kryukova G.N., Nekhaevskaya S.S., et al. Biochemical parameters of donor platelet concentrates during the storage after pathogen inactivation with the aid of technology "Amotosalen + ultra-violet A irradiation" *in vitro*. *Hematology and Transfusiology, Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2017; 62(1): 37–40. (in Russian)
12. Decree of the Government of the Russian Federation No 29 of 26 Jan 2010. On approving the technical regulation about safety requirements of blood, its products, blood-substituting solutions and technical means used in transfusion-infusion therapy. (amendments and supplements of 12.10.2010, 4.09.2012). Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_96793/. (accessed 11 Sept 2017) (in Russian)
13. INTERCEPT viruses inactivation claims. Available at: <http://www.INTERCEPTbloodsystem.com/resource-center/technicalda-sheets/INTERCEPT-blood-system-for-platelets/INTERCEPTviruses.html>; <http://www.cerus.com>; <http://www.амотосален+УФА.bloodsystem.com> (accessed 11 Sept 2017)
14. Shattil S.J., Hoxie J.A., Cunningham M., Brass L.F. Changes in the platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa complex during platelet activation. *Biol. Chem.* 1985; 260(20): 11107–14.
15. Seghatchian J. Platelet storage lesion: an update on the impact of various leukoreduction processes on the biological response modifiers. *Transfus. Apher. Sci.* 2006; 34(1):125–30. doi: 10.1016/j.transci.2005.09.002
16. Klinger M.H. The storage lesion of platelets: ultrastructural and functional aspects. *Ann. Hematol.* 1996; 73(3): 103–12.
17. Rinder H.M., Murphy M., Mitchell J.G., Stocks J., Ault K.A., Hillman R.S. Progressive platelet activation with storage: evidence for shortened survival of activated platelets after transfusion. *Transfusion.* 1991; 31(5): 409–14.
18. Johnston G.I., Bliss B.A., Newman P.J., McEver P.J. Structure of the human gene encoding granule membrane protein-140, a member of the selectin family of the adhesion receptors for leukocytes. *J. Biol. Chem.* 1990; 265(34): 21381–85.
19. Abonnenc M., Sonego G., Crettaz D., Aliotta A., Prudent M., Tissot J.D., Lion N. In vitro study of platelet function confirms the contribution of the ultraviolet B (UVB) radiation in the lesions observed in riboflavin/UVB-treated platelet concentrates. *Transfusion.* 2015; 55(9): 2219–30. doi: 10.1111/trf.13123.
20. Rasongles P., Angelini-Tibert M.F., Simon P., Currie C., Isola H., Kientz D., et al. Transfusion of platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment during a chikungunya virus epidemic in Ile de La Reunion. *Transfusion.* 2009; 49(6): 1083–91.
21. Prowse C.V. Component pathogen inactivation: a critical review. *Vox Sang.* 2013;104 (3): 183–99. doi: 10.1111/j.1423-0410.2012.01662.x
22. Ringwald J., Zimmermann R., Eckstein R. The new generation of platelet additive solution for storage at 22°C: Development and Current Experience. *Transfus. Med. Rev.* 2006; 20(2): 158–64. doi: 10.1016/j.tmr.2005.11.003.
23. de Wildt-Eggen J., Schrijver J., Bins M., Gulliksson H. Storage of platelets in additive solutions: effects of magnesium and/or potassium. *Transfusion.* 2002; 42(1): 76–80.
24. Karpova O.V., Roitman E.V., Ignatova A.A., Madzaev S.R., Rummyancev S.A., Plyasunova S.A., Trahtman P.E. Evaluation of the quality of platelet concentrates prepared by apheresis method and stored in additive solution SSP+. *Russian Journal Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology (Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii)*. 2014; 13(2): 20–4. (in Russian)
25. Miyaji R., Sakai M., Urano H., Nakata K., Sakamoto H., Shirahata A. Decreased platelet aggregation of platelet concentrate during storage recovers in the body after transfusion. *Transfusion.* 2004; 44(6): 891–9.
26. Bikker A., Bouman E., Sebastian S., Korporaal S.J., Urbanus R.T., Fijnheer R., et al. Functional recovery of stored platelets after transfusion. *Transfusion.* 2016; 56(5): 1030–7. doi: 10.1111/trf.13544.

Поступила 26.09.17
Принята к печати 29.12.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.151.514-08:616.14-089.819.1

Спирин М.В.¹, Галстян Г.М.¹, Полеводова О.А.¹, Кудлай Д.А.², Полянская Т.Ю.¹,
Зозуля Н.И.¹, Лихачева Е.А.¹, Троицкая В.В.¹

ПЕРИФЕРИЧЕСКИ ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ВЕНОЗНЫЕ КАТЕТЕРЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО СОСУДИСТОГО ДОСТУПА У БОЛЬНЫХ С ГЕМОМРАГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России,
125167, г. Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, 125371, г. Москва, Россия

Выраженный геморрагический синдром является относительным противопоказанием к катетеризации центральных вен. В то же время в клинической практике нередко возникает необходимость катетеризации центральных вен у больных с нарушениями гемостаза.

Цель работы – анализ использования периферически имплантируемых центральных венозных катетеров (ПИ-ЦВК) у больных с выраженными нарушениями гемостаза.

Результаты. Всего установили 16 ПИ-ЦВК 12 больным с геморрагическим синдромом (6 больных гемофилией, из них у 4 – с наличием ингибитора к FVIII; 1 больная раком молочной железы и болезнью Виллебранда, 3 больных острыми промиелоцитарными лейкозами, 1 – множественной миеломой, 1 – миелодиспластическим синдромом). Гемостаз, при необходимости, обеспечивали введением рекомбинантного активированного фактора свертывания VII (rFVIIa). Срок использования ПИ-ЦВК составил от 5 сут до 1 г и 3 мес. Не было тромботических и инфекционных осложнений при использовании ПИ-ЦВК. ПИ-ЦВК могут рассматриваться как метод выбора для обеспечения длительного сосудистого доступа у больных с геморрагическим синдромом различного генеза. Их установка в условиях ультразвуковой навигации безопасна и эффективна. В зависимости от планируемого лечения, характера геморрагического синдрома подход к выбору ПИ-ЦВК (наличие клапана Грошонг, силиконовые или высокопоточные полиуретановые катетеры, измерение центрального венозного давления и т.д.) должен быть дифференцированным. У этой категории больных ПИ-ЦВК могут рассматриваться как альтернатива нетуннелируемым катетерам и полностью имплантируемым сосудистым устройствам.

Ключевые слова: геморрагический синдром; гемофилия; ингибитор к фактору VIII; рекомбинантный активированный фактор VIIa; острый промиелоцитарный лейкоз; периферически имплантируемый центральный венозный катетер.

Для цитирования: Спирин М.В., Галстян Г.М., Полеводова О.А., Кудлай Д.А., Полянская Т.Ю., Зозуля Н.И., Лихачева Е.А., Троицкая В.В. Периферически имплантируемые центральные венозные катетеры для обеспечения длительного сосудистого доступа у больных с геморрагическим синдромом. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(4): 203-210. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-4-203-210>

Spirin M.V.¹, Galstyan G.M.¹, Polevodova O.A.¹, Kudlay D.A.², Polyanskaya T.Yu.¹, Zozulya N.I.¹, Likhacheva E.A.¹, Troitskaya V.V.¹

PERIPHERALLY INSERTED CENTRAL CATHETER FOR LONG-TERM VASCULAR ACCESS IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC SYNDROME

¹ National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation;

² Institute of Advanced Training of FMBA, Moscow, 125371, Russian Federation

The hemorrhagic syndrome is the relative contraindication for the central venous access. However, in the clinical practice, many patients with hemorrhagic syndrome need a long-term vascular access.

Purpose of the study was to investigate the use of Peripherally Inserted Central Catheters (PICC) in patients with severe hemostatic disorders.

Results. In total, 16 PICCs were implanted in 12 patients with hemorrhagic syndrome (6 hemophilia patients, 4 of them with inhibitor to FVIII, 1 patient with breast cancer and Willebrand disease, 3 patients with acute promyelocytic leukemia, 1 patient with multiple myeloma and 1 patient with myelodysplastic syndrome). Hemostasis was provided by recombinant activated factor VII (rFVIIa), platelet and cryoprecipitate transfusions. The period of use of PICCs varied from 5 days to 1 year and 3 months. There were no thrombotic and infectious complications. PICC can be considered as a method of choice for long-term vascular access in patients with hemorrhagic syndrome.

К е у о р д с : hemophilia; acute promyelocytic leukemia; peripherally inserted central catheters ; thromboelastogram.

For citation: Spirin M.V., Galstyan G.M., Polevodova O.A., Kudlay D.A., Polyanskaya T.Yu., Zozulya N.I., Likhacheva E.A., Troitskaya V.V. Peripherally inserted central catheter for long-term vascular access in patients with hemorrhagic syndrome. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfusiology)*. 2017; 62(4): 203-210. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-4-203-210>

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

Acknowledgments. Financial support is not available.

Received 04 Dec 2017

Accepted 29 Dec 017

Выраженный геморрагический синдром является относительным противопоказанием к катетеризации центральных вен. В большинстве случаев у больных с выраженными нарушениями гемостаза перед установкой центрального венозного катетера (ЦВК) стараются корректировать выявленные изменения, однако единой точки зрения на показатели, необходимые для безопасной катетеризации центральных вен, в литературе нет. E. van de Weerdт и соавт. [1], проанализировав 306 работ, упоминаемых в MedLine с 01.01.1980 по 01.11.2015 и посвященных катетеризации центральных вен у больных с различными нарушениями гемостаза, не смогли установить безопасные показатели для установки ЦВК.

Тромбоцитопения – одна из самых частых причин геморрагического синдрома. В 20 исследованиях сообщается о катетеризации центральных вен у больных с тромбоцитопенией менее $50 \times 10^9/\text{л}$, частота геморрагических осложнений колебалась от 0 до 32% [1]. В 7 работах тромбоцитопению не корректировали до катетеризации, несмотря на это, среди больных с тромбоцитопенией менее $50 \times 10^9/\text{л}$ не было серьезных геморрагических осложнений [1]. В 11 работах решение о проведении трансфузии перед установкой ЦВК принимали врачи, осуществлявшие катетеризацию. В этих исследова-

ниях также не отмечено серьезных геморрагических осложнений у больных с количеством тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ [1]. В то же время в пяти исследованиях [2–6] тромбоцитопения была фактором риска возникновения локальных гематом и кровоточивости при катетеризации центральных вен. Эти гематомы, как правило, самоограничивались, а кровоточивость останавливали мануальной компрессией и прошиванием кожи вокруг катетера [4]. K. Zeidler и соавт. [5] оценили с помощью мультивариантного анализа частоту осложнений при установке туннелируемых и нетуннелируемых ЦВК в зависимости от показателей тромбоцитов. Риск кровотечения был повышен только при количестве тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ (отношение шансов – ОШ 2,88; 95%-ный доверительный интервал – ДИ 1,23–6,75; $p = 0,015$). Уменьшить риск геморрагических осложнений позволяла ультразвуковая навигация, при использовании которой даже при установке ЦВК на фоне тромбоцитопении менее $20 \times 10^9/\text{л}$ не было серьезных геморрагических осложнений [5, 7]. Т. Томоузе и соавт. [8] сравнили частоту геморрагических осложнений у больных с тромбоцитопенией при катетеризации центральных вен под контролем ультразвуковой навигации и по анатомическим ориентирам и показали, что в последнем случае они наблюдались значимо чаще (0% против 7,8% соответственно; $p = 0,068$). Кроме того, при тромбоцитопении ниже $10\text{--}19 \times 10^9/\text{л}$ у больных, которым ЦВК устанавливали под контролем ультразвука, трансфузии концентратов тромбоцитов потребовались в 28% случаев, а при установке по анатомическим ориентирам – в 100% случаев. Согласно рекомендациям Американской ассоциации банков крови и Британского комитета по стандартам в гематологии [8, 9], порогом для трансфузии тромбоцитов перед установкой как нетуннелируемых, так и туннелируемых ЦВК является количество тромбоцитов крови менее $20 \times 10^9/\text{л}$ (категория рекомендаций 1В).

Международное нормализованное отношение. В рандомизированном контролируемом исследовании [10] оценили эффект профилактической трансфузии свеже-

Для корреспонденции:

Галстян Геннадий Мартинович, доктор медицинских наук, заведующий научно-клиническим отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ НМИЦ Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия. E-mail: gengalst@gmail.com

For correspondence:

Galstyan Gennadiy M., MD, PhD, DSc., head of ICU department National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: gengalst@gmail.com

Information about authors:

Spirin M.V., <http://orcid.org/0000-0001-7048-060X>;
Galstyan G.M., <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>;
Polevodova O.A., <http://orcid.org/0000-0002-7783-5861>;
Kudlay D.A., <http://orcid.org/0000-0002-9631-4543>;
Polyanskaya T.Yu., <http://orcid.org/0000-0002-4143-3094>;
Zozulya N.I., <http://orcid.org/0000-0001-7074-0926>;
Troitskaya V.V., <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>.

замороженной плазмы (СЗП) в отношении геморрагических осложнений у больных с международным нормализованным отношением (МНО), превышающим 1,5. До установки ЦВК 29 больных получили трансфузии СЗП, а у 29 больных установку проводили без переливания СЗП. Отказ от переливания СЗП перед процедурой не ассоциировался с увеличением кровоточивости. Не нашли связи между частотой геморрагических осложнений и увеличением МНО авторы и в других исследованиях [2, 4]. В ретроспективном исследовании К. Weigand и соавт. [11], в которое было включено 100 больных, решение о переливании СЗП перед установкой ЦВК при увеличенном МНО принимали врачи. Не было кровотечений у больных без профилактического переливания СЗП, а единственный случай кровотечения наблюдался только у больного с МНО 3,9, получившего профилактические трансфузии СЗП. Авторы сделали вывод, что профилактическое переливание СЗП перед установкой ЦВК не уменьшает риск геморрагических осложнений [11]. В тоже время в ряде обсервационных исследований отмечена значимая связь между увеличением МНО и возникновением гематом при катетеризации центральных вен [3, 12].

Удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) также не было фактором, определяющим частоту геморрагических осложнений при катетеризации центральных вен. В четырех исследованиях ЦВК устанавливали больным с АЧТВ, превышающим 45 с, не проводя его коррекции, при этом не выявлено ассоциации между пролонгацией АЧТВ и частотой геморрагических осложнений [1].

Плазменная концентрация фибриногена ассоциируется с геморрагическими осложнениями при установке ЦВК: она значимо ниже у больных с геморрагическими осложнениями, чем без осложнений [5].

Место пункции центральной вены также может явиться фактором, влияющим на развитие геморрагических осложнений при установке ЦВК, однако мнения о преимуществах того или иного сосудистого доступа противоречивы. В работе, проведенной E. van de Weerdт и соавт. [1], было показано, что ряд исследователей предпочитает пунктировать внутреннюю яремную вену, другие – подключичную вену, а некоторые не видят различий в частоте геморрагических осложнений в зависимости от места пункции. Количество попыток пункции вены является значимым предиктором геморрагических осложнений, как и невозможность найти вену, невозможность провести проводник и документированная пункция артерии [1]. Число геморрагических осложнений больше у больных в интенсивной терапии, чем у хирургических больных и больных с травмой [13], наличие асцита также было независимым фактором риска геморрагических осложнений при катетеризации [14].

В то же время в клинической практике в ряде случаев возникает необходимость катетеризации центральных вен у больных с выраженными нарушениями гемостаза, которые по разным причинам невозможно скорректировать. В этих ситуациях установку периферически имплантируемых ЦВК (ПИ-ЦВК) можно рассматривать как метод выбора для обеспечения сосудистого доступа.

Цель настоящей работы – анализ использования ПИ-ЦВК у больных с выраженными нарушениями гемостаза.

Материалы и методы

Проанализированы результаты имплантации ПИ-ЦВК, выполненных с января 2015 по сентябрь 2017 г., у 12 больных (9 мужчин, 3 женщины) в возрасте от 20 до 81 года (медиана 45,5 года) с различными нарушениями гемостаза. Установку

ПИ-ЦВК выполняли под ультразвуковой навигацией (аппарат Toshiba Viamo SSA-640A, “Toshiba Medical Systems Corp.”, Япония) согласно принятым рекомендациям [15]. Для визуализации сосуда использовали датчик с частотой 10 МГц. Изображение сосудов выводили по короткой оси. Дополнительно использовали цветное доплеровское картирование для подтверждения наличия и направления потока крови. Перед катетеризацией определяли проходимость вены, наличие в ней кровотока, отсутствие пристеночного тромба, стеноза, сжимаемости вены. При выявлении расширенной вены, отсутствия в ней кровотока, отсутствия сжимаемости вены от катетеризации воздерживались, выполняли ангиографию либо компьютерную томографию (КТ) с внутривенным введением контрастного вещества (КТ-ангиография). Катетеризацию сосудов осуществляли по методу Сельдингера. Для катетеризации использовали ПИ-ЦВК диаметром 4F из силастика с клапаном Грошонг® на дистальном конце и полиуретановые высокопоточные ПИ-ЦВК с клапаном на проксимальном конце катетера (Bard Access System). Установку ПИ-ЦВК выполняли в условиях рентгенологического контроля в ангиохирургической операционной. ПИ-ЦВК устанавливали через одну из вен плеча. Выбор вены и стороны катетеризации определяли путем оценки соотношения диаметров устанавливаемого катетера и внутреннего просвета вены, так чтобы диаметр катетера не превышал $\frac{1}{3}$ диаметра просвета сосуда [16]. При выборе катетера учитывали его диаметр, а также планируемые объемы инфузий – при малых объемах устанавливали силиконовые ПИ-ЦВК, при больших объемах – полиуретановые высокопоточные ПИ-ЦВК. Гемостаз, при необходимости, обеспечивали введением рекомбинантного активированного фактора свертывания VII (rFVIIa), FVIII, переливаниями криопреципитата, концентрата тромбоцитов (см. таблицу). Регистрировали ранние и отсроченные осложнения, исходные параметры гемостаза и эффективность гемостатической терапии, в ходе использования осуществляли контроль с помощью коагуляционных тестов, тромбозаграфии (TEG®5000 Hemostasis Analyzer, “Haemonetics”, США). Все катетеры прослеживали от установки до удаления.

Результаты

Всего установили 16 ПИ-ЦВК 12 больным с геморрагическим синдромом. У 6 больных причиной геморрагического синдрома являлась гемофилия, причем у 4 из них – с наличием ингибитора к FVIII. У 2 больных с ингибитором к FVIII показанием являлась индукция иммунной толерантности, у 2 – повторные введения rFVIIa. Поскольку этим больным не требовалось введения больших объемов инфузий, им устанавливали однопросветные катетеры диаметром 4F с клапаном Грошонга на дистальном конце. Перед катетеризацией всем больным с ингибиторной формой гемофилии однократно вводили шунтирующие препараты.

У 2 больных гемофилией, протекающей без ингибитора, для проведения в домашних условиях гемостатической терапии FVIII предпочли установку ПИ-ЦВК. Этим больным для профилактики перед катетеризацией вводили концентрат FVIII в дозе 3000–4000 МЕ. Каждый ПИ-ЦВК использовали от 70 сут до 1 года и 3 мес (см. таблицу). Больной М. с ингибиторной формой гемофилии, которому проводится индукция иммунной толерантности, непрерывно использует ПИ-ЦВК уже более 3 лет.

Приводим пример установки ПИ-ЦВК больному Т., 73 года. При поступлении у него был выраженный спонтанный геморрагический синдром (рис. 1).

В лабораторных данных: удлинение АЧТВ до 103 с, протромбин по Квику 72%, снижение концентрации FVIII до 0,4%, а также был выявлен ингибитор к FVIII в максимальном титре 230 БЕ. По данным тромбозаграфии, сгусток крови не образовался (R более 190 мин) (рис. 2, а).

Краткая характеристика больных и установленных катетеров

№	ФИО	Возраст, годы	Пол	Диагноз, показания к катетеризации	Подготовка	ПИ-ЦВК	Осложнения	Причина удаления	Срок, сут
1	Х-й	51	М	Гемофилия А, терапия FVIII	FVIII 4000 ME	Groshong Single Lumen, 4Fr	Нет	Окклюзия	91
				Гемофилия А, терапия FVIII	FVIII 3000 ME	Groshong Single Lumen, 4Fr	Нет		365–н/в
2	Т-в	39	М	Гемофилия А, терапия FVIII	FVIII 4000 ME	Groshong Single Lumen, 4Fr	Нет	Окклюзия	75
3	М-в	61	М	Гемофилия А, ингибиторная форма, индукция толерантности	FVIII 20000 ME FVIII 8000 ME FVIII 5000 ME FVIII 5000 ME	Groshong Single Lumen, 4F Groshong Single Lumen, 4F Groshong Single Lumen, 4F Groshong Single Lumen, 4F	Нет Нет Нет Нет	Окклюзия Окклюзия Поломка Не удален	140 90 463 270–н/в
4	Х-в	45	М	Гемофилия А, ингибиторная форма, терапия FVII	FEIBA 5000 ME	Groshong Single Lumen, 4F	Нет	Не удален	88–н/в
5	Т-й	35	М	Гемофилия А, ингибиторная форма, индукция толерантности	FEIBA 4000 ME	Groshong Single Lumen, 4F	Нет	Не удален	360–н/в
6	Т-н	73	М	Гемофилия А, ингибиторная форма, терапия FVII	rFVIIa 9,6 мг	Groshong Single Lumen, 4F	Гематома в месте пункции	Умер	5
7	С-ва	46	Ж	БВ, рак молочной железы, химиотерапия	FVIII 2500 ME	Groshong Single Lumen, 4F	Гематома в месте пункции	–	245–н/в
8	Ч-к	26	М	ОПЛ, химиотерапия	Крио 20 доз, КТ 8 ед. после установки	Power PICC Solo, 4F	Нет	Умер	43
9	Н-а	27	Ж	ОПЛ, химиотерапия	Крио 20 доз	Power PICC Solo, 5F	Нет	–	126 –н/в
10	А-ва	25	Ж	ОПЛ, химиотерапия	–	Power PICC Solo, 4F	Нет	Не нужен	30
11	М-в	50	М	ММ, тромбоцитопения	–	Groshong Single Lumen, 4F	Нет	Умер	70
12	Р-в	82	М	МДС, тромбоцитопения	КТ 8 ед	Groshong Single Lumen, 4F	Гематома	Умер	67

Примечание. ОПЛ – острый промиелоцитарный лейкоз, ММ – множественная миелома, МДС – миелодиспластический синдром, БВ – болезнь Виллебранда, КТ – концентрат тромбоцитов, крио – криопреципитат, н/в – по настоящее время.

После введения rFVIIa на тромбоэластограмме, выполненной через 15 мин, период R составил 39 мин, максимальная амплитуда (МА) 83,4 мм (рис. 2, б), после чего больному был установлен ПИ-ЦВК из силикона с клапаном Groshong® на дистальном конце (Bard Access System). Несмотря на введение rFVIIa до манипуляции, в месте пункции образовывалась небольшая гематома, не требовавшая в дальнейшем гемостатической терапии (рис. 3).

У больной С., страдающей болезнью Виллебранда и раком молочной железы, необходимость в обеспечении

долговременного сосудистого доступа возникла в связи с планируемой химиотерапией онкологического заболевания. При обследовании в плазме крови у нее наблюдалось низкое содержание фактора Виллебранда (менее 5%), агрегация тромбоцитов с ристомидином составляла 4%, FVIII – 50%. Была возможность установить у этой больной порт-систему. Однако с учетом того, что при проведении химиотерапии в онкологическом диспансере больная не будет получать заместительную терапию факторами свертывания и введение химиопрепаратов могло осложниться гематомой в области резервуара порта, в ка-



Рис. 1. Геморрагический синдром у больного ингибиторной формой гемофилии.

Видны гематомы на поясничной области, верхней трети бедра (а), на передней поверхности груди и живота и левой верхней конечности (б).

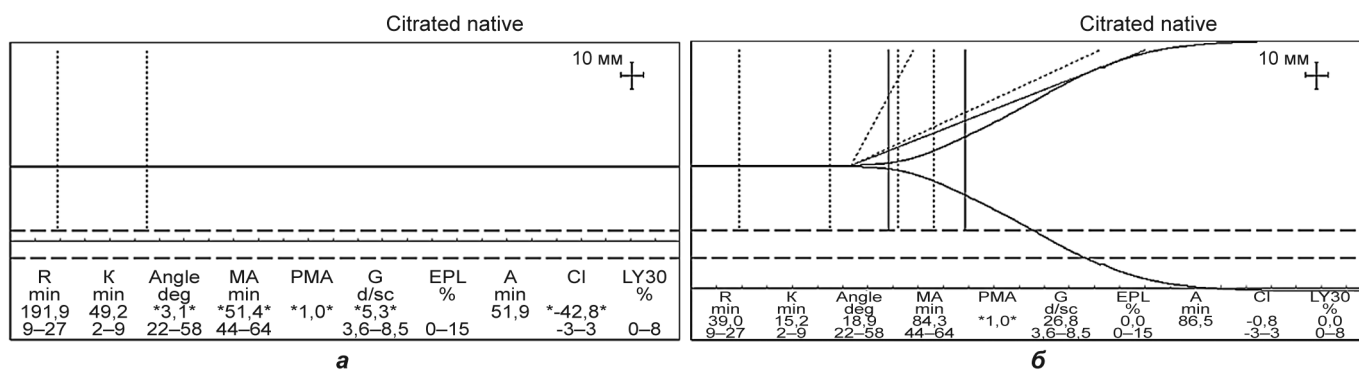


Рис. 2. Тромбоэластограмма больного ингибиторной формой гемофилии до (а) и после (б) введения rFVIIa.

честве альтернативного сосудистого доступа был выбран ПИ-ЦВК. Больная уже в течение более 8 мес получает через него химиотерапию без осложнений.

Основными причинами удаления и смены ПИ-ЦВК у больных гемофилией были обструкция катетера либо его поломка (см. таблицу). В последнее время с приобретением ремонтных наборов даже в случае поломки катетера удавалось продлить срок его службы, заменив поврежденные части. Лишь у 1 больного ингибиторной формой гемофилии ПИ-ЦВК простоял 5 суток, больной умер от желудочно-кишечного кровотечения (см. таблицу).

Отдельную категорию составили больные с выраженным геморрагическим синдромом, развившимся вследствие острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) – у 3 больных, а также рефрактерной тромбоцитопении при миелодиспластическом синдроме – у 1, множественной миеломе – у 1 больного. У этих больных ни трансфузия компонентов крови, ни медикаментозная терапия не могли корригировать нарушения гемостаза, поэтому в качестве сосудистого доступа были выбраны ПИ-ЦВК (см. рис. 2). В отличие от больных гемофилией, эти больные нуждались в массивных трансфузиях, в связи с чем им устанавливали высокопоточные ПИ-ЦВК. Длительность использования этих катетеров (от 30 до 126 сут) была значительно меньше, чем у больных гемофилией, что было обусловлено в большинстве случаев неблагоприятным исходом основного заболевания, однако ни в одном случае ни при катетеризации, ни при использовании ПИ-ЦВК не было осложнений.

Приводим пример установки и использования ПИ-ЦВК больному Ч., 26 лет, страдающему ОПЛ. Заболе-

вание манифестировало развернутым геморрагическим синдромом: кровоизлияние в вещество головного мозга, гематомы на туловище и конечностях, макрогематурия (рис. 4). Больному был установлен ПИ-ЦВК для проведения курса химиотерапии, инфузионно-трансфузионной терапии.

В данных лабораторных исследований обращали на себя внимание гиперлейкоцитоз $174 \times 10^9/\text{л}$ (95% бластных клеток), тромбоцитопения $20 \times 10^9/\text{л}$, снижение протромбина по Квику до 54%, гипофибриногенемия 0,7 г/л. На тромбоэластографии выявлялась гипокоагуляция (R 12,2 мин; MA 26,7 мм) (рис. 5, а). В тесте на функциональный фибриноген уменьшение MA до 7,6 мм (рис. 5, б).

Больному был установлен в правую базилярную вену высокопоточный полиуретановый ПИ-ЦВК с клапаном на проксимальном конце. Катетеризация выполнена без осложнений (рис. 6), после чего через установленный катетер начата терапия криопреципитатом, концентратом тромбоцитов.

Обсуждение

Выраженные нарушения гемостаза рассматриваются как относительное показание к установке ПИ-ЦВК [17]. Однако среди рассматриваемой нами когорты больных с разнообразными нарушениями гемостаза именно установка ПИ-ЦВК стало методом выбора для обеспечения длительного сосудистого доступа.

Согласно консенсусным рекомендациям [18], у больных гемофилией по возможности следует использовать периферический доступ. В отсутствие ингибитора для длительного доступа рекомендуется использовать

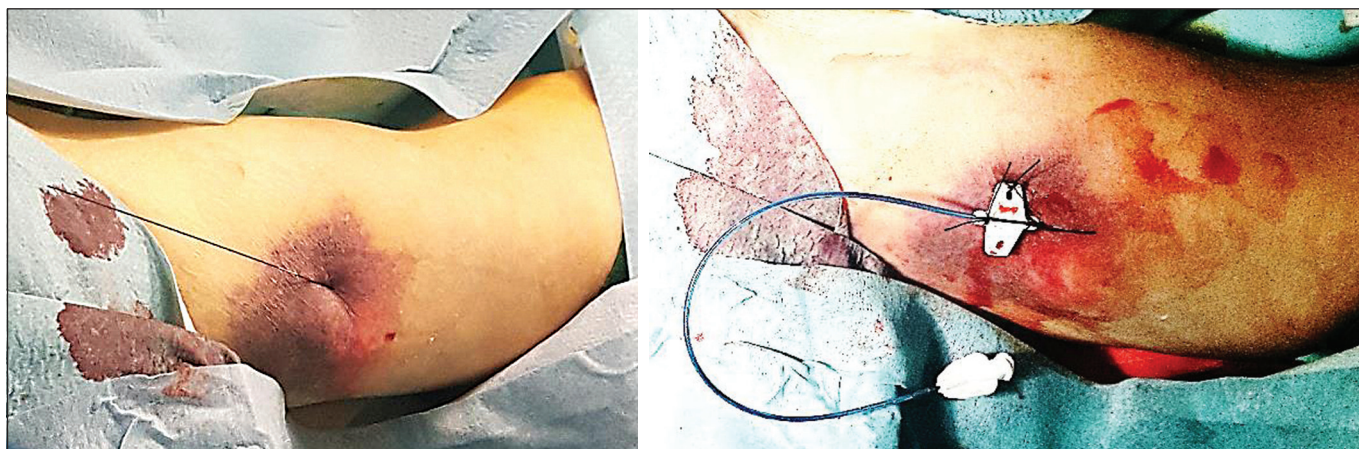


Рис. 3. Установка струны и катетера у больного ингибиторной формой гемофилии.

Видна небольшая гематома в месте пункции.



Рис. 4. Больной Г. Острый промиелоцитарный лейкоз; геморрагический синдром.

а – на компьютерной томограмме головного мозга в левой гемисфере видна внутримозговая гематома овальной формы, размером $26 \times 11 \times 11,4$ мм с признаками прорыва в левый боковой желудочек; *б* – макрогематурия; *в* – спонтанные гематомы на плече.

порт-системы как наименее подверженные инфекционным осложнениям. Гемостатический режим при установке ЦВК у больных гемофилией включает в себя введение дефицитного фактора свертывания до повышения его активности в плазме до 100%, затем болюсное или постоянное введение так, чтобы поддержать плазменную активность на уровне 50–100% в течение первых 2–3 дней, затем в течение 1–5 дней – 30–75%. У больных ингибиторной формой гемофилии гемостаз при катетеризации осуществляется введением активированного протромбинового комплекса (FEIBA) или rFVIIa [19, 20]. Однако даже при такой подготовке среди больных гемофилией с наличием ингибитора чаще встречаются геморрагические осложнения, чем среди больных гемофилией без ингибитора [18]. У больных ингибиторной формой гемофилии гематома вокруг ЦВК наблюдалась в 57% случаев, в то время как без ингибитора – лишь в 21% [21]. По данным исследования, проведенного в 17 центрах США, при установке ЦВК у 75 больных ингибиторной гемофилией для проведения индукции иммунной толерантности гематомы вокруг ЦВК отмечались в разных группах больных в 28–42% случаев [22], по данным испанских исследователей – у 40% больных [19]. При этом наиболее часто геморрагические осложнения отмечались при установке имплантируемых порт-систем, реже – при установке туннелируемых катетеров, еще реже – при установке нетуннелируемых катетеров [19]. В новозеландском исследовании при установке порт-систем кровотечение зафиксировано у 3 из 4 больных ингибиторной формой гемофилии [23].

В литературе имеются единичные сообщения о применении ПИ-ЦВК у больных ингибиторной формой

гемофилии [24]. В одном из них автор описывает установку ПИ-ЦВК 2 больным ингибиторной формой гемофилии после предварительного введения активированного протромбинового комплекса FEIBA в дозе 75 МЕ/кг. У одного из больных после катетеризации развилось кровотечение, потребовавшее дополнительного введения rFVIIa. Дальнейшее использование катетеров проходило без осложнений [24]. В наших наблюдениях лишь в одном случае потребовалось дополнительное введение шунтирующих препаратов после установки ПИ-ЦВК, а опыт применения его у одного из больных составляет уже более 3 лет.

При использовании «гепариновых замков» для закрытия катетеров у больных гемофилией рекомендуется аспирировать раствор с гепарином перед началом использования катетера [18]. В этом отношении применение катетеров с клапаном Грошонга имеет свои преимущества, поскольку позволяет закрывать катетеры без гепарина, заполнив его только раствором натрия хлорида [17].

Одной из проблем длительного использования сосудистого доступа являются инфекционные осложнения. Частота катетер-ассоциированной инфекции у больных гемофилией составляла 0,1–0,66 на 1000 катетеродней [19, 20], причем инфекция чаще встречалась при использовании ЦВК с внешним доступом, чем полностью имплантируемых порт-систем [18, 20], хотя установка порт-систем у этой категории больных приводила к значительным геморрагическим осложнениям [18]. В то же время сама по себе ингибиторная форма гемофилии является фактором риска развития инфекционных осложнений при использовании ЦВК [20]. В наших наблюдениях у боль-

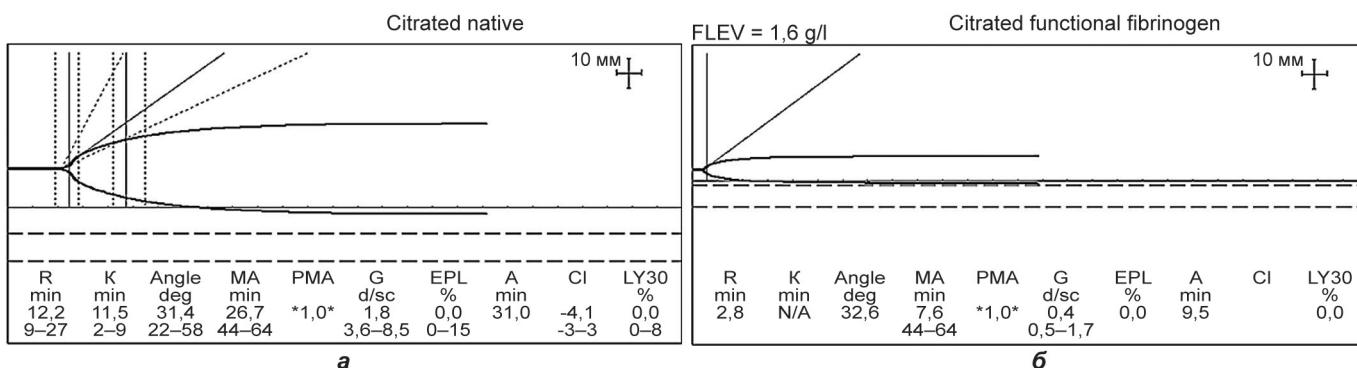


Рис. 5. Тромбоэластограмма больного Г., страдающего острым промиелоцитарным лейкозом, с цельной цитратной кровью (*а*) и в тесте на функциональный фибриноген (*б*).

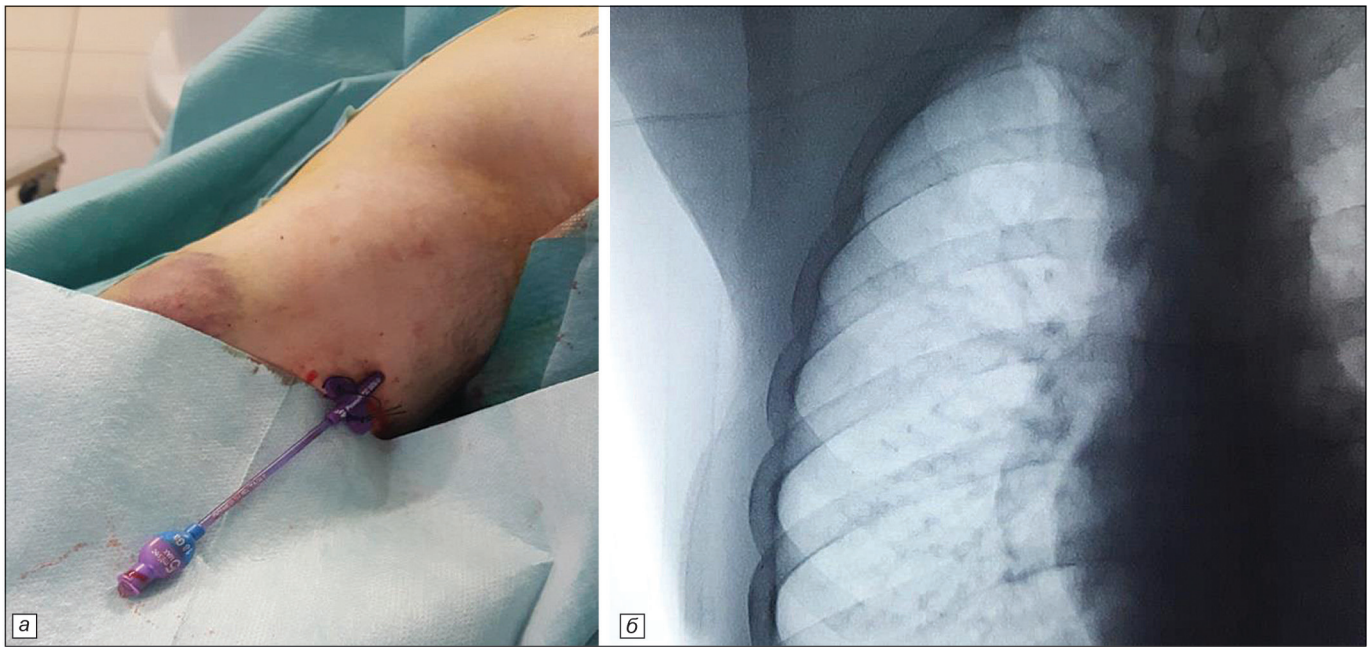


Рис. 6. Больной Г. Установленный ПИ-ЦВК в правую базилярную вену:

a – катетер установлен в правую базилярную вену; *б* – рентгенологический контроль положения катетера: дистальный конец катетера позиционирован у кава-атриального соединения.

ных гемофилией, несмотря на длительное использование ПИ-ЦВК (до 3 лет), мы не наблюдали катетер-ассоциированной инфекции.

Особый случай представляет собой выбор долговременных внутрисосудистых устройств у больных с врожденными коагулопатиями, которым планируется проведение через них терапии без гемостатических препаратов, в частности химиотерапии. В этих условиях чрескожные инъекции в порт-систему могут привести к развитию гематом. ПИ-ЦВК позволяют избежать подобных осложнений, о чем свидетельствует наш опыт длительного использования ПИ-ЦВК для лечения рака молочной железы у пациентки с болезнью Виллебранда.

Отдельную группу представляют собой онкогематологические больные с нарушениями гемостаза, в частности с ОПЛ. При ОПЛ геморрагический синдром регистрируется в 60–100% случаев [25, 26]. Причинами его возникновения являются усиленный фибринолиз вследствие повышенной экспрессии аннексина II, рецептора для плазминогена и тканевого активатора плазминогена, выделение blastными клетками активатора плазминогена [25]. В результате при ОПЛ в дебюте заболевания гипофибриногенемия ниже 1,7 г/л выявляется у 28% больных [27], гипофибриногенемия менее 1 г/л – у трети больных [28]. В исследовании РЕТНЕМА у 42 (5%) из 792 больных ОПЛ не была начата индукция ремиссии вследствие тяжелого состояния, вызванного, прежде всего, геморрагическим синдромом; из включенных в исследование у 37 (5%) больных причиной смерти явился геморрагический синдром [27]. Некоторые авторы [29] советуют воздержаться от катетеризации центральных вен при проведении индукции ремиссии у больных ОПЛ. Однако эта рекомендация не всегда выполнима, поскольку потребность в многочисленных трансфузиях, необходимость мониторинга центрального венозного давления, введение препаратов, оказывающих местное раздражающее действие, отсутствие периферического венозного доступа приводят к необходимости, иногда даже с риском для жизни больного, катетеризировать

центральные вены. Описан случай развития массивной гематомы на шее через 17 ч после неудачной попытки катетеризации центральной вены в результате начала циторедуктивной химиотерапии, массивного лизиса опухоли и выброса фибринолитически активных веществ [30].

В наших наблюдениях установка и использование высокопоточных ПИ-ЦВК больным в дебюте ОПЛ оказалась безопасной и эффективной. У всех больных удалось провести через них индукцию ремиссии, инфузионную и трансфузионную терапию, мониторировать центральное венозное давление. Аналогичный выбор в пользу ПИ-ЦВК был сделан у двух других онкогематологических больных с рефрактерной тромбоцитопенией и выраженным геморрагическим синдромом. У них также установка этих катетеров оказалась безопасной и эффективной.

Наряду с геморрагическими осложнениями при использовании ПИ-ЦВК у онкогематологических больных значимой проблемой являются тромботические и инфекционные осложнения: частота катетер-ассоциированных тромбозов у них достигает 14,5%, а катетер-ассоциированной инфекции – 13,7% [31]. В наших наблюдениях у онкогематологических больных мы не зарегистрировали ни одного случая тромботических и инфекционных осложнений, ассоциированных с ПИ-ЦВК.

Таким образом, ПИ-ЦВК могут рассматриваться как метод выбора для обеспечения длительного сосудистого доступа у больных с геморрагическим синдромом различного генеза. Их установка в условиях ультразвуковой навигации безопасна и эффективна даже в случаях, когда невозможно обеспечить гемостаз. В зависимости от планируемого лечения, характера геморрагического синдрома подход к выбору ПИ-ЦВК (с клапаном Грошонга или без него, силиконовые или высокопоточные полиуретановые катетеры, возможность измерения центрального венозного давления, избегание «гепариновых замков» и т.д.) должен быть дифференцированным. У этой категории больных ПИ-ЦВК могут рассматриваться как альтернатива не только нетуннелируемым катетерам, но и полностью имплантируемым сосудистым устройствам.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

16. Рыков М.Ю., Петраш А.А., Поляков В.Г. Центральные катетеры, вводимые через периферическую вену при лечении детей с онкологическими заболеваниями: первый опыт использования. *Онкопедиа-трия*. 2016; 3(2): 106–12.
17. Цепенциков Л.В., Лядов В.К. Периферически имплантируемый центральный венозный катетер: обзор литературы. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014; 7(2): 220–8.
30. Галстян Г.М., Будянский В.М., Шулуто Е.М., Павлова О.А., Данишян К.И., Васильев С.А. и др. Случай тяжелого геморрагического осложнения при катетеризации центральной вены у больного острым промиелоцитарным лейкозом. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1997; 4: 32–4.

Остальные источники литературы пп. 1–15, 18–29, 31 см. в References.

REFERENCES

1. van de Weerd E.K., Biemond B.J., Baake B., Vermin B., Binnekade J.M., van Lienden K.P., et al. Central venous catheter placement in coagulopathic patients: risk factors and incidence of bleeding complications. *Transfusion*. 2017; 57(10): 2512–25.
2. Doerfler M.E., Kaufman B., Goldenberg A.S. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. *Chest*. 1996; 110(1): 185–8.
3. Fisher N.C., Mutimer D.J. Central venous cannulation in patients with liver disease and coagulopathy – a prospective audit. *Intensive Care Med*. 1999; 25(5): 481–5.
4. Mumtaz H., Williams V., Hauer-Jensen M., Rowe M., Henry-Tillman R.S., Heaton K., et al. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. *Am. J. Surg*. 2000; 180(6): 503–5.
5. Zeidler K., Arn K., Senn O., Schanz U., Stussi G. Optimal preprocedural platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions in patients with thrombocytopenia. *Transfusion*. 2011; 51(11): 2269–76.
6. Haas B., Chittams J.L., Trerotola S.O. Large-bore tunneled central venous catheter insertion in patients with coagulopathy. *J. Vasc. Interv. Radiol*. 2010; 21(2): 212–7.
7. Kander T., Frigyesi A., Kjeldsen-Kragh J., Karlsson H., Rolander F., Schött U. Bleeding complications after central line insertions: relevance of pre-procedure coagulation tests and institutional transfusion policy. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2013; 57(5): 573–9.
8. Tomoyose T., Ohama M., Yamanoha A., Masuzaki H., Okudaira T., Tokumine J. Real-time ultrasound-guided central venous catheterization reduces the need for prophylactic platelet transfusion in thrombocytopenic patients with hematological malignancy. *Transfus. Apher. Sci*. 2013; 49(2): 367–9.
9. Estcourt L.J., Birchall J., Allard S., Bassey S.J., Hersey P., Kerr J.P., et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br. J. Haematol*. 2017; 176(3): 365–94.
10. Müller M.C., Arbous M.S., Spoelstra-de Man A.M., Vink R., Karakus A., Straat M., et al. Transfusion of fresh-frozen plasma in critically ill patients with a coagulopathy before invasive procedures: a randomized clinical trial (CME). *Transfusion*. 2015; 55(1): 26–35.
11. Weigand K., Encke J., Meyer F.J., Hinkel U.P., Munder M., Stremmel W., Zahn A. Low levels of prothrombin time (INR) and platelets do not increase the risk of significant bleeding when placing central venous catheters. *Med. Klin. (Munich)*. 2009; 104(5): 331–5.
12. Tercan F., Ozkan U., Oguzkurt L. US-guided placement of central vein catheters in patients with disorders of hemostasis. *Eur. J. Radiol*. 2008; 65(2): 253–6.
13. DeLoughery T.G., Liebler J.M., Simonds V., Goodnight S.H. Invasive line placement in critically ill patients: do hemostatic defects matter? *Transfusion*. 1996; 36(9): 827–31.
14. Singh S.A., Sharma S., Singh A., Singh A.K., Sharma U., Bhadoria A.S. The safety of ultrasound guided central venous cannulation in patients with liver disease. *Saudi J. Anaesth*. 2015; 9(2): 155–60.
15. Troianos C.A., Hartman G.S., Glas K.E., Skubas N.J., Eberhardt R.T., Walker J.D., et al. Councils on Intraoperative Echocardiography and Vascular Ultrasound of the American Society of Echocardiography. Guidelines for performing ultrasound guided vascular cannulation: recommendations of the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2011; 24(12): 1291–318.
16. Rykov M.Yu., Petraш A.A., Polyakov V.G. PICC in the treatment of children with cancer: the first experience. *Oncopediatrics. Russian journal (Onkopediatriya)*. 2016; 3(2): 106–12. (in Russian)
17. Tsepenshchikov L.V., Lyadov V.K. Peripherally inserted central catheter: literature review. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. Russian journal (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnyye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2014; 7(2): 220–8. (in Russian)
18. Ewenstein B.M., Valentino L.A., Journeycake J.M., Tarantino M.D., Shapiro A.D., Blanchette V.S., et al. Consensus recommendations for use of central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia*. 2004; 10(5): 629–48.
19. Morado M., Jimenez-Yuste V., Villar A., Quintana M., Del Castillo F., Garzon G., et al. Complications of central venous catheters in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2001; 7(6): 551–6.
20. Valentino L.A., Ewenstein B., Navickis R.J., Wilkes M.M. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia*. 2004; 10(2): 134–46.
21. Miller K., Buchanan G.R., Zappa S., Cochran C., Laufenberg J., Medeiros D., et al. Implantable venous access devices in children with hemophilia: a report of low infection rates. *J. Pediatr*. 1998; 132(6): 934–8.
22. Damiano M.L., Hutter J.J. Immune tolerance for haemophilia patients with inhibitors: analysis of the western United States experience. The Tri-Regional Nursing Group. *Haemophilia*. 2000; 6(5): 526–32.
23. Bollard C.M., Teague L.R., Berry E.W., Ockelford P.A. The use of central venous catheters (portacaths) in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2000; 6(2): 66–70.
24. Park Y. Availability of peripheral inserted central catheters in severe hemophilia patients with inhibitors. *Korean J. Pediatr*. 2008; 41(12): 1360–2.
25. Choudhry A., Deloughery T.G. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Am. J. Hematol*. 2012; 87(6): 596–603.
26. Greer J.P., Arber D.A., Glader B., List A.F., Means R.T.J., eds. *Wintrobe's clinical hematology*. Lippincott Williams and Wilkins; Wolters Kluwer; 2013: 2419–898.
27. Serna J.D., Montesinos P., Vellenga E., Rayo C., Parody R., Leo A., et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood*. 2008; 111(7): 3395–402.
28. Tallman M.S., Kwaan H.C. Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1992; 79(3): 543–53.
29. Tallman M.S., Altman J.K. How I treat How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2009; 114(25): 5126–35.
30. Galstyan G.M., Budyansky V.M., Shulutko E.M., Pavlova O.A., Danishyan K.I., Vasiliev C.A., et al. The case of a severe hemorrhagic complication during central venous catheterization in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Problems of hematology and blood transfusion, Russian journal (Problemy gematologii i perelivaniya krvi)*. 1997; 4: 32–4. (in Russian)
31. McAuliffe E., O'Shea S., Khan M.I. Retrospective audit of the Peripherally Inserted Central Catheter (PICC) associated thrombosis in patients with haematological malignancies at Cork University Hospital. *Thromb. Res*. 2016; 140 (Suppl. 1): S176.

Поступила 04.12.17

Принята к печати 29.12.17