© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-105-108
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-105-108

В.Ю. Петров[1], В.В. Вдовин[1], П.В. Свирин[1,2], И.Н. Лаврентьева[1]

ПРОБЛЕМА ЗАТРУДНЕННОГО ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА У ДЕТЕЙ С ГЕМОФИЛИЕЙ А И СПОСОБЫ ЕЕ РЕШЕНИЯ

[1]ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» ДЗМ; [2]ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

В настоящее время в лечении гемофилии широко применяется заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови, как в режиме «по требованию» (по факту кровотечения), так и в профилактическом режиме. Все эти препараты, в т.ч. и препараты «шунтирующего действия» для лечения ингибиторной формы гемофилии, вводятся внутривенно. У некоторых пациентов с гемофилией, особенно у детей раннего возраста, нередко возникает проблема венозного доступа, что затрудняет как своевременное профилактическое лечение, так и интенсивную терапию в режиме индукции иммунной толерантности у пациентов с ингибиторной формой заболевания, а это, в свою очередь, способствует развитию инвалидизации и ухудшению качества жизни. Известные варианты сосудистого доступа: собственно инъекции в периферические вены, артериовенозная фистула, периферически имплантируемый центральный венозный катетер, туннелируемый катетер, полностью имплантируемая порт-система у детей с гемофилией имеют ряд ограничений и нередко приводят к серьезным осложнениям. Решением проблемы затрудненного венозного доступа может стать внедрение в клиническую практику современных препаратов для профилактики кровотечений при гемофилии с подкожным способом введения.

Ключевые слова: *дети, гемофилия А, ингибиторная форма, заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови, затрудненный венозный доступ, осложнения, эмицизумаб, подкожное введение.*

Цит.: *В.Ю. Петров, В.В. Вдовин, П.В. Свирин, И.Н. Лаврентьева. Проблема затрудненного венозного доступа у детей с гемофилией А и способы ее решения. Педиатрия. 2019; 98 (4): 105–108.*

V.Yu. Petrov[1], V.V. Vdovin[1], P.V. Svirin[1,2], I.N. Lavrentyeva[1]

THE PROBLEM OF OBSTRUCTED VENOUS ACCESS IN CHILDREN WITH HEMOPHILIA A AND HOW TO SOLVE IT

[1]Morozov Children's City Clinical Hospital; [2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Currently, replacement therapy with coagulation factor concentrates is widely used in the treatment of hemophilia, both in «on demand» regime (in case of bleeding) and in the prophylactic regime. All these medications, incl. «shunt action» preparations for treatment of inhibitory hemophilia, administered intravenously. In some patients with hemophilia, especially in young children, there is often a problem of venous access, which complicates both timely preventive treatment and intensive therapy in induction of immune tolerance regime in patients with an inhibitory disease form, and this, in turn, contributes to disability development and deterioration of the quality of life. Known variants of vascular access: actual injections into peripheral veins, arteriovenous fistula,

Контактная информация:
Петров Виктор Юрьевич – д.м.н., врач-гематолог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ
Адрес: Россия, 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9
Тел.: (499) 236-15-87, 959-88-01,
E-mail: petrovhemcentr@yandex.ru
Статья поступила 25.06.19, принята к печати 20.07.19.

Contact Information:
Petrov Viktor Yuryevich – MD., hematologist, Morozov Children's City Clinical Hospital
Address: Russia, 119049, Moscow, 4th Dobryninskiy per., 1/9
Tel.: (499) 236-15-87, 959-88-01,
E-mail: petrovhemcentr@yandex.ru
Received on Jun. 25, 2019, submitted for publication on Jul. 20, 2019.

peripherally implanted central venous catheter, tunneled catheter, fully implantable port system in children with hemophilia have several limitations and often lead to serious complications. The solution to the problem of obstructed venous access can be the introduction into clinical practice of modern medicines for prevention of bleeding in hemophilia with subcutaneous administration.

Keywords: *children, hemophilia A, inhibitory form, replacement therapy with coagulation factor concentrates, obstructed venous access, complications, emizizumab, subcutaneous administration.*

Quote: *V.Yu. Petrov, V.V. Vdovin, P.V. Svirin, I.N. Lavrentyeva. The problem of obstructed venous access in children with hemophilia A and how to solve it. Pediatria. 2019; 98 (4): 105–108.*

Гемофилия А – наследственное заболевание свертывающей системы крови, возникающее в результате дефицита фактора VIII свертывания крови. До настоящего времени наиболее широко в практике ведения пациентов с гемофилией А распространена специфическая заместительная терапия концентратами факторов свертывания. Все концентраты факторов свертывания крови вводятся внутривенно [1].

Появление ингибитора к фактору VIII считается самым тяжелым осложнением, связанным с лечением гемофилии А. Наиболее часто ингибиторы к фактору VIII появляются у пациентов с тяжелой формой гемофилии А, доля которых в общей популяции пациентов с гемофилией А в России составляет 60–70%. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению гемофилии, первой линией терапии ингибиторной гемофилии А (ИГА) является проведение индукции иммунной толерантности (ИИТ). Вне зависимости от выбранного протокола, ИИТ предполагает внутривенные введения препаратов фактора VIII с частотой или через день, или каждый день, или дважды в день. Соответственно, в год пациент с ИГА может получить до 730 внутривенных инфузий. В том случае, если ИИТ пациенту не проводится, могут быть использованы препараты шунтирующего действия (антиингибиторный коагулянтный комплекс, эптаког альфа). Профилактическая схема терапии в этом случае предполагает внутривенные инфузии 3 раза в неделю, т.е. более 150 венепункций в год [1].

Если учесть, что наиболее часто ингибитор появляется в первые 100 дней введения препаратов фактора VIII, а лечение пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А, которых в диагностированной популяции большинство, начинается в раннем возрасте, становится очевидным, что большинство пациентов с ИГА – дети. Это подтверждают и данные отечественного регистра, в котором 66% пациентов с ингибиторной гемофилией – в возрасте до 20 лет [1, 2].

При этом сосудистый доступ у детей затруднен как в силу анатомических, так и психологических причин: вены небольшого диаметра, подвижные, прикрыты значительной по объему подкожной жировой клетчаткой, что затрудняет их визуализацию и пальпацию. Маленького пациента сложно, а порой и невозможно, уговорить «потерпеть», «не двигаться». Кооперация между ним и медицинским работником не такая тесная, как со взрослым пациентом, а если речь идет о повторяющихся процедурах, то ребенок, уже имеющий негативный опыт боли при предыдущей венепункции, гораздо с меньшей охотой может довериться врачу [3].

Можно разумно возразить, что успешная венепункция у педиатрического пациента требует прежде всего привлечения опытного медицинского персонала. Однако это, как раз, один из критериев затрудненного венозного доступа. Под затрудненным венозным доступом понимают клиническое состояние, при котором для достижения и поддержания венозного доступа требуются многочисленные попытки и/или специальные вмешательства. Под специальными вмешательствами понимают использование специальных мер и дополнительных ресурсов, например, нагревание катетера для вазодилатации, использование современных технологий визуализации (ультразвуковая навигация, трансиллюминация, инфракрасное излучение ближнего диапазона) и уже упомянутое выше привлечение опытного медицинского персонала [4]. Учитывая перечисленные выше критерии, не менее чем у 12,9% пациентов с тяжелой гемофилией А в России венозный доступ нарушен: провести венепункцию им могут или только в условиях стационара, или с привлечением среднего медицинского персонала [15].

В общей педиатрической популяции от 5 до 33% пациентов требуется более 2 попыток (более 2 игл) для достижения внутривенного доступа. При этом в качестве т.н. предикторов или факторов риска затрудненного венозного доступа у педиатрических пациентов выделяют следующие:

1) вена не визуализируется (2 балла);

2) вена не пальпируется (2 балла);

3) рождение на сроке до 38 недель гестации (3 балла);

4) возраст: менее 1 года (3 балла), от 1 до 2 лет (1 балл).

У детей, оценка доступа у которых по перечисленным факторам 4 балла и выше, первая попытка достижения венозного доступа будет успешной только в половине случаев [4].

В педиатрической популяции пациентов с гемофилией и, особенно, с ингибиторной ее формой, проблема венозного доступа стоит особенно остро, ведь речь идет о долгосрочном доступе, при котором будет возможно частое внутривенное введение препаратов как в стационаре, так и

в амбулаторных и домашних условиях. Доступ должен быть надежным, удобным для использования как медицинскому персоналу, так и родителям пациента, он должен минимально ограничивать физическую активность ребенка. Расходные материалы для долгосрочного венозного доступа должны быть недорогими и легкодоступными. Кроме того, сами инъекции должны быть безболезненны или незначительно болезненны, а доступ должен быть максимально безопасным с точки зрения механической поломки, инфицирования, тромбирования, возможной аспирации воздуха, вытекания крови и др. [5].

Как поступить лечащему врачу в этом случае? Что он может предложить своему пациенту с гемофилией?

Известно несколько вариантов сосудистого доступа у пациентов с гемофилией: собственно инъекции в периферические вены, артериовенозная фистула, периферически имплантируемый центральный венозный катетер (ПИЦВК), туннелируемый катетер, полностью имплантируемая порт-система. Каждый из перечисленных методов имеет свои преимущества и недостатки [5].

При проведении инъекций не требуется установки какого-либо устройства и, соответственно, хирургического вмешательства, риск инфицирования низок и нет необходимости в специальном обслуживании. Однако попытки пунктирования вены при этом не всегда бывают успешными и быстрыми, что сопряжено с возможным развитием обширной гематомы в месте инъекции.

Артериовенозная фистула также не требует установки устройства и специальных игл и может быть использована длительно при низком риске инфицирования, но хирургическое вмешательство в этом случае неизбежно. Для «созревания» понадобится время, нагрузку на руку придется ограничить и обучить родителей правилам ухода [5].

Установка ПИЦВК не опасна развитием пневмоторакса или гематоракса, но требует ультразвуковой навигации и рентгеновского контроля, ограничивает подвижность руки, мешает передвижению на костылях. При этом существует риск инфицирования и дислокации. Для ПИЦВК не нужны специальные иглы, концентраты фактора свертывания при установке. При инъекции кожа не прокалывается, а катетер можно использовать сразу после установки, соблюдая осторожность при купании и приеме душа.

Туннелируемый катетер не требует хирургического вмешательства, специальных игл, обучения, его можно использовать сразу, а при инъекции нет прокола кожи. Однако такой вид катетера заметен даже под одеждой, может легко повредиться или дислоцироваться спонтанно при физической активности и по мере роста ребенка. Существует риск инфицирования и тромбоза. Установка такого катетера сопряжена с риском пневмоторакса и гемоторакса, а длительность использования ограничена.

Полностью имплантируемые порт-системы наиболее предпочтительны у детей младше 2 лет, так как наружные катетеры у них по мере роста ребенка могут дислоцироваться. Порт-системы позволяют вести активный образ жизни, принимать душ, плавать без специальной наклейки, не требуют ежедневного ухода, могут быть использованы длительно при меньшем риске инфицирования, практически незаметны. В то же время для их установки требуется хирургическое вмешательство, кожу при инъекции требуется прокалывать, над резервуаром возможна эрозия. Важно использовать специальные иглы, обучить персонал и родственников правилам ухода и помнить о риске тромбозов [5].

Описанные выше технические и конструктивные особенности различных устройств для внутривенного введения препаратов фактора VIII позволяют предположить, что оптимальным решением проблемы затрудненного венозного доступа у педиатрических пациентов с ИГА является установка порт-системы, однако не стоит недооценивать существующие риски.

Мета-анализ 48 исследований с участием в т.ч. детей с гемофилией, показал, что частота возникновения инфекций при использовании устройств различного типа для центрального венозного доступа составляет 0,66 на 1000 катетер/дней [6]. При этом исследование итальянских авторов, в котором участвовали только дети с гемофилией, демонстрирует схожий результат: 0,57 на 1000 катетер/дней [7]. На первый взгляд, частота не так велика, но подтверждено, что наличие ингибитора значимо повышает риск развития инфекций – до 0,94 на 1000 катетер/дней, несмотря на то, что при установке именно порт-системы риск в 3 раза ниже, чем для внешних устройств [7, 12].

Американские исследователи показали, что частота инфицирования устройств для венозного доступа у пациентов с ингибиторной гемофилией, большинство из которых были детского возраста, велика и достигает 64%. Ими были зафиксированы 160 эпизодов катетер-ассоциированных инфекций у 48 пациентов из 75, имевших устройство, при ретроспективном наблюдении за 8-летний период. При этом, несмотря на назначение повышенных доз факторов свертывания и активированного протромбинового концентрата, кровотечения при установке устройств для венозного доступа наблюдались более чем в 20% случаев [8]. По данным испанских коллег, катетеризация центральных вен осложнялась гематомами в 40% случаев [9].

Группа канадских исследователей описала опыт использования ЦВК у мальчиков с тяжелой гемофилией, в т.ч. с ИГА. Оценку производили дважды с разницей в 2 года. В этом клиническом исследовании 16 пациентам в общей сложности было установлено 29 ЦВК, 27 из них

– подкожные. Признаки тромбоза глубоких вен при первой оценке радиологически были выявлены у 69% пациентов, при второй – у 81%, при этом клинические признаки тромбоза отмечались лишь у 25% пациентов [10].

Как же тогда следует поступать, если венозный доступ у пациента затруднен?

Зачастую именно сложности с проведением венепункции снижают приверженность пациентов лечению, и те пропускают очередное введение препарата, повышая тем самым риск возникновения кровотечения. Для детей до 5 лет, страдающих гемофилией, затрудненный венозный доступ является наиболее важным барьером приверженности терапии, а также серьезным препятствием проведению терапии ИИТ у маленьких пациентов с ИГА [11]. При этом соблюдение предписанного профилактического режима для пациентов с тяжелой гемофилией, в т.ч. с ИГА, позволяет предотвратить повреждение суставов и последующую недееспособность [13].

Ответом может стать внедрение в клиническую практику современных препаратов для профилактики кровотечений при гемофилии с подкожным способом введения: эмицизумаба, концизумаба, фитусирана.

Эмицизумаб – единственный зарегистрированный в России препарат для подкожного введения пациентам с ИГА. Помимо безусловного удобства применения (однократно с интервалом в 1–4 недели), препарат демонстрирует еще и беспрецедентную эффективность, снижая до нуля медиану годовой частоты кровотечений, потребовавших лечения, при ИГА, а риск развития требующих лечения кровотечений – на 99%, по сравнению с предшествующим лечением препаратами шунтирующего действия [14].

Финансирование: *источники финансирования отсутствуют.*

Конфликт интересов: *авторы заявили об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.*

Petrov V.Yu. 0000-0002-4583-1137
Vdovin V.V. 0000-0001-6616-4604
Svirin P.V. 0000-0002-8461-6077
Lavrentyeva I.N. 0000-0003-2747-695X

Литература

1. *Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свирин П.В.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии. М.: НГО, 2018. https://hemophilia.ru/law/law-stand/786-gemofiliya-klinicheskie-rekomendacii.html

2. *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.

3. *Scott-Warren VL, Morley RB.* Paediatric vascular access. BJA Education. 2015; 15 (4): 199–206.

4. *Daniel Rauch, Denise Dowd, David Eldridge.* Peripheral Difficult Venous Access in Children. Clinical Pediatrics. 2009; 48 (9): 895.

5. *Галстян Г.М., Спирин 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.

6. *Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM.* Central venous access devices in haemophilia. Hemophilia. 2004; 10: 134–146.

7. *Mancuso ME, Mannucci PM, Sartori A, Agliardi A, Santagostino E.* Feasibility of prophylaxis and immune tolerance induction regimens in haemophilic children using fully implantable central venous catheters. Br. J. Haematol. 2008; 141: 689–695.

8. *Damiano ML, Hutter JrJJ* and The Tri-Regional Nursing Group. Immune tolerance for haemophilia patients with inhibitors: analysis of the western United States experience. Haemophilia. 2000; 6: 526–532.

9. *Morado M, Jimenez-Yuste V, Villar A, Quintana M, Del Castillo F, Garzon G, Acitores I, Ibañez F, Sanjurjo MJ, Gago J, Hernandez-Navarro F.* Complications of central venous catheters in patients with hemophilia and inhibitors. Hemophilia. 2001; 7: 551–556.

10. *Price VE, Carcao M, Connolly B, Chait P, Daneman A, Temple M, Stain AM, Sung L, Al-Tralbosi H, Blanchette VS.* A prospective, longitudinal study of central venous catheter-related deep venous thrombosis in boys with haemophilia. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2004; 2: 737–742.

11. *Ono O, Suzuki Y, Yosikawa K, Wada I, Doi Y, Takano M, Wada Y, Fukushima K;* Planning Committee, Japanese Nurse Group for Research of Hemophilia Care. Assessment of haemophilia treatment practice pattern in Japan. Haemophilia. 2009; 15 (5): 1032–1038.

12. *Rodrigues V, Mancuso ME, Warad D, Hay CR, DiMichele DM, Valentino L, Kenet G, Kulkarni R.* Central venous access device (CVAD) complications in Haemophilia with inhibitors undergoing immune tolerance induction: Lessons from the international immune tolerance study. Haemophilia. 2015; 21: e369–e374.

13. *Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, Valentino LA, Hoots WK, Buchanan GR, DiMichele D, Recht M, Brown D, Leissinger C, Bleak S, Cohen A, Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas GA, Thompson AA, McRedmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL.* Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe haemophilia. N. Engl. J. Med. 2007; 357: 535–544.

14. *Young G, Liesner R, Sidonio RFJr, Sidonio Jr, Johannes Oldenburg, Victor Jimenez-Yuste, Johnny Mahlangu, Rebecca Kruse-Jarres, Michael Wang, Tiffany Chang, Marianne Uguen, Michelle Doral, Christophe Schmitt, Gallia G. Levy, Midori Shima, Maria Elisa Mancuso.* Emicizumab prophylaxis provides flexible and effective bleed control in children with hemophilia – with inhibitors: Results from the HAVEN 2 Study. Blood. 2018; 132: 632.

15. *Воробьев П.А., Краснова Л.С., Воробьев А.П., Зыкова А.Б., Жулев Ю.А., Зозуля Н.И.* Эпидемиология, экономика и качество жизни больных гемофилией в России в 2007–2017 гг.: результаты применения стандартизации в терапии. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2018; 9–10: 15.