

**А. Г. Костюк, Т. В. Ткачук, Ф. В. Киселев, А. А. Ковалев<sup>1</sup>**

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. Пирогова  
Винница, Украина

<sup>1</sup>ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»  
Запорожье, Украина

**A. G. Kostyuk, T. V. Tkachuk, F. V. Kiselev, A. A. Kovalev<sup>1</sup>**

Vinnitsia National Medical University n.af. N. Pirogov  
Vinnitsa, Ukraine

<sup>1</sup>SI «Zaporozhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine»  
Zaporozhye, Ukraine

## ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ АРТЕРИО-ВЕНОЗНАЯ ФИСТУЛА КАК СОСУДИСТЫЙ ДОСТУП ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

### Peripheral arteriovenous fistula as vascular access for prolonged chemotherapy

#### Резюме

Для обеспечения длительного сосудистого доступа в клинической онкологии наиболее часто используют периферические вены предплечья (в Украине до 95% больных), центральный венозный доступ и так называемые «полностью имплантированные сосудистые системы». У многих онкологических пациентов имеются противопоказания к катетеризации верхней полой вены, к тому же при эксплуатации центральных вен возможны технические и инфекционные осложнения.

Проведен анализ периферического венозного русла у 40 онкологических больных, получавших длительное химиотерапевтическое лечение. Использованы методы доплерографии, морфологические и иммуногистохимические исследования.

Сделан вывод о непригодности периферических вен предплечья для длительного введения цитостатиков. При отсутствии возможности эксплуатации центральных вен, альтернативным сосудистым доступом может быть артерио-венозная фистула.

**Ключевые слова:** центральный венозный доступ, периферический венозный доступ, артерио-венозная фистула, химиотерапия.

#### Abstract

To ensure long vascular access to clinical oncology is most commonly used peripheral vein (in Ukraine up to 95% of patients), central venous access, and "totally implantable vascular system. Many cancer patients have contraindications to catheterization of the superior vena cava, besides the operation of the central veins are potential technical and infectious complications.

The article analyzes the state of the peripheral venous system in 40 cancer patients receiving long-term treatment with chemotherapy. The methods of Doppler, morphological and immunohistochemical study was used.

The conclusion is made about the unsuitability of peripheral veins for long-term administration of cytostatics. In the absence of operation of the central veins, alternative vascular access may be arterio-venous fistula.

**Keywords:** central venous access, peripheral venous access, arteriovenous fistula, chemotherapy.

#### ВВЕДЕНИЕ

Создание длительно функционирующего сосудистого доступа является обязательным компонентом противоопухолевой химиотерапии. С этой целью в настоящее время могут быть использованы периферические венозные катетеры или «полностью имплантируемые сосудистые системы».

Многочисленная пункция периферических вен

во время проведения полихимиотерапии неизбежно приводит к механическому повреждению венозной стенки и облитерации просвета вены. Высокие пиковые концентрации цитостатиков во время проведения химиотерапии, а также хроническая химически индуцированная активация эндотелия вены приводит к ее склерозу. Эти факторы также повышают риск экстравазации химиопрепарата и делают невозможным дли-

тельное использование вен верхних конечностей для введения цитостатиков.

Осложнениями длительного использования синтетических наружных или полностью погружных венозных катетеров являются нейтропения, тромбоцитопения, коагулопатия, хроническая или острая активная инфекции [1–4].

Разработка современного сосудистого доступа, отвечающего требованиям простоты эксплуатации, безопасности и надежности является актуальным.

Альтернативным методом сосудистого доступа для проведения химиотерапии может быть подкожная артерио-венозная фистула, предложенная James Cimino и Michael Brescia в 1965 году для лечения больных с терминальной стадией почечной недостаточности с помощью метода хронического гемодиализа. Данный метод в онкологической практике до настоящего времени не использовался.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить ближайшие и отдаленные результаты эксплуатации артерио-венозной фистулы в качестве сосудистого доступа для длительной противоопухолевой терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положен анализ результатов обследования, лечения и наблюдения за 41 больным (23 мужчины и 18 женщин) с гистологически подтвержденными диагнозом злокачественного новообразования, которым в 2012–2015 годах проводили противоопухолевую химиотерапию в Винницком и Запорожском областных онкологических диспансерах.

Контрольная группа – 27 больных, которым химиопрепараты вводились в периферическую вену предплечья методом пункции или временной катетеризации катетером «butterfly».

Основная группа – 14 пациентов с карциномой молочной железы, желудка и ободочной кишки (5 мужчин и 9 женщин в возрасте 36–58 лет), которым планировалась длительная химиотерапия в адъювантном и паллиативном режимах и которым, с целью сосудистого доступа, использовали артерио-венозную фистулу, наложенную на предплечье.

В зависимости от уровня формирования различали дистальные (лучезапястные) артерио-венозные фистулы (в области «анатомической табакерки» – у 3 и в нижней трети предплечья у 4 больных) и проксимальную артерио-венозную фистулу (в области средней трети предплечья или в кубитальной ямке у 7 больных). Во всех наблюдениях использовали вариант артериовенозного анастомоза по типу конец вены в бок артерии.

У 5 больных артерио-венозную фистулу фор-

мировали перед началом терапии, у 9 больных в различные сроки (4–6 месяцев) после ее начала.

С целью противоопухолевой химиотерапии использовали комбинацию цитостатиков, согласно существующим национальным стандартам (схемы CMF, AC, TAC, FOLFOX4, FOLFIRI). По механизму действия на мягкие ткани и эндотелий вен цитостатики относились к нарывным и раздражающим группам химиопрепаратов (ESMO, 2009).

При планировании формирования артерио-венозной фистулы оценивали анатомическую пригодность и функциональный резерв вен предплечья. Для этого проводили дуплексную доплерографию вен шеи и верхних конечностей и рентгенконтрастную ангиографию.

Допплерографическое исследование выполняли на аппарате Lgi PVR/APL (USA) с использованием датчика 7,2 мГц. Дуплексное сканирование вен предплечья и артерио-венозной фистулы проводили на аппарате Acuson 300 фирмы Siemens. Изучали качественные (характер доплерографической кривой, анакротический и дакротический зубцы) и количественные показатели (площадь сечения, линейная и объемная скорость кровотока).

Для оценки повреждающего влияния цитостатиков различного механизма действия на состояние венозной стенки проводили морфологическое исследование. Биопсию с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием вен предплечья выполняли во время этапа наложения артерио-венозной фистулы.

После фиксации в 10% растворе нейтрального формалина и проводки по спиртам возрастающей концентрации материал заливали в парафин. При гистологическом исследовании выполняли окраску препаратов гематоксилин-эозином и пикрофусцином по Ван-Гизону. При гистохимическом исследовании выполняли окраску срезов по методу Маллори, проводили ШИК-реакцию и определяли экспрессию CD-34 (маркер пролиферирующего эпителия). Во время морфологического исследования использовали иммуноморфологический, морфометрический и статистический методы.

Ближайшие и отдаленные результаты эксплуатации артерио-венозной фистулы оценивали как хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные. Для этого использовали стандартный опросник EFC11784/XRP6258, адаптированный к оценке сосудистого доступа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Качественные и количественные доплерографические изменения в венах предплечья в различные сроки после начала химиотерапии были обнаружены у большинства пациентов.

По мере эксплуатации, чаще всего после 3–4 курса химиотерапии, наблюдали утолще-

ние плотности стенки вены предплечья не только в месте ее пункции, но и на значительном протяжении по направлению к цефалической вене. Одновременно регистрировали снижение эластичности стенок вены и уменьшение диаметра ее просвета. Внутренний контур вен был неровный, бугристый. Клапанный аппарат вен был частично разрушен. В местах пункций и паравазально в мягких тканях обнаруживались организованные гематомы с кальцификацией.

Количественные изменения в венах предплечья после их эксплуатации по данным доплеросонографии у 12 больных представлены

в таблице 1.

На степень тяжести морфологических повреждений венозной стенки влияли число проведенных курсов и длительность химиотерапии, сочетание используемых цитостатиков и наличие технических осложнений во время эксплуатации вены.

Основными морфологическими проявлениями повреждения венозной стенки были химические флебиты, локальное или продолжительное склерозирование стенки вены, венозные тромбозы и экстравазации с некрозом и последующим склерозом паравазальных тканей.

Таблица 1

*Количественные показатели доплеросонографии и дуплексного сканирования при использовании периферических вен предплечья для проведения химиотерапии*

Показатели кровотока	Исходные показатели	Через 6 месяцев
ПЭСС, мм	3,1±0,4	1,9±0,9
ТАмх1, см/сек	6,4±2,4	0
FV1, л/мин	0,053±0,012	0

В сроки от 2 до 4 месяцев после начала химиотерапии в интима стенки вены обнаруживали изменения по типу миоэластоза – нарушение целостности стенки сосуда с образованием дефектов и изменение структурного расположения эндотелиоцитов на базальной мембране. При

окраске по Массону было выявлено, что в интима вены исчезал клеточный компонент и начинали преобладать пучки коллагена. У некоторых пациентов наблюдали деструкцию эндотелиальных клеток и наличие массивных очагов повреждения эндотелия (рис. 1).

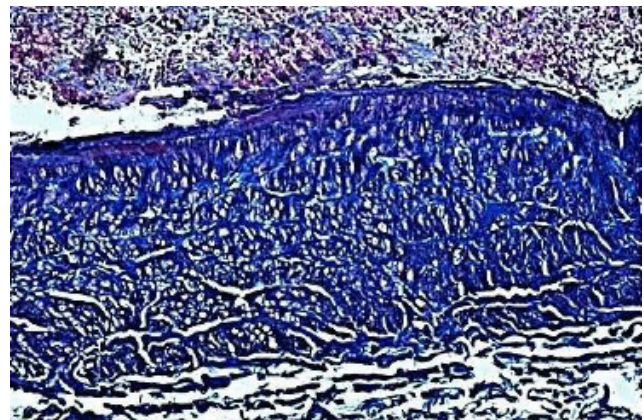
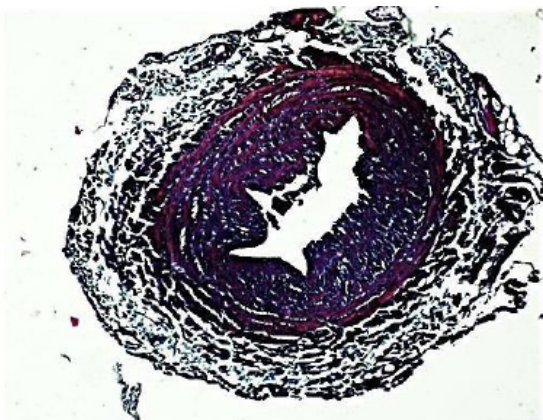


Рис. 1. Микрофотография (x40) поперечного среза кубитальной вены после 4 месяцев паллиативной химиотерапии по схеме FАС (просвет вены сужен и облитерирован. Видна фрагментация участка эндотелия. Внутренняя оболочка вены гипертрофирована, вместо эндотелиоцитов преобладают пучки коллагена. Имеются массивные очаги некрозов) и микроскопические и иммуногистохимические изменения (x100) в мышечной оболочке стенки вены через 6 месяцев ее эксплуатации для введения цитостатиков (в мышечном слое видны изменения в виде гипертрофии, разволокнения мышечных волокон и массивное разрастание соединительной ткани)

Таким образом, изменения во внутренней оболочке вены свидетельствуют о ее миоэластозе, в мышечной оболочке развивались гипертрофия и склероз, в наружной оболочке – деструктивные изменения и склероз. Найденные изменения свидетельствовали, что уже на ранних стадиях использования периферического сосудистого доступа с целью проведения цитотоксической хи-

миотерапии, даже при отсутствии технических осложнений во время пункции и катетеризации вены, во всех трех структурных слоях вены развиваются воспалительные и склеротические изменения, что следует расценивать как субклинический химический флебит.

Клиническая эксплуатация периферических вен предплечья через 4 месяца химиотерапии

была затруднена у 21 (77,8%) больного, а через 6 месяцев невозможна у 24 больных (88,9%).

В группе больных, которым был сформирован альтернативный сосудистый доступ, длительно функционировали 12 фистул (85,7%). У двух больных (14,3%) сосудистый доступ был непригоден для эксплуатации – у 1 больного наступил ранний тромбоз сформированного соустья, еще у 1 пациента кровоток по фистуле был неадекватен (менее 5 мл/мин) и артериализации венозного сегмента фистулы не произошло. У обоих пациентов в дальнейшем использовали временный сосудистый доступ через центральную вену.

У 12 больных сформированный сосудистый доступ полностью отвечал критериям адекватности (безопасность, многократное использование, долгосрочность, реализация запланированной лечебной программы). Осложнений во время и после инъекции лекарственных препаратов (экстравазация, паравазальная гематома) не наблюдали. Доступ к крови был облегчен большим диаметром артериализированной вены и всегда осуществлялся без необходимости проведения повторных пункций.

Длительность эксплуатации функционирующих артерио-венозных фистул превысила 12

месяцев. У 6 больных проведение химиотерапии прекращено из-за завершения запланированной лечебной программы. Необходимость в разобщении артерио-венозного соустья отсутствует. У 6 больных эксплуатация артерио-венозной фистулы продолжалась до завершения запланированного лечебного протокола.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие целого спектра повреждений, от асимптоматических до клинически значимых химических флебитов, склерозов и облитераций, позволяют сделать заключение, что вены предплечья в целом не должны использоваться для проведения противоопухолевой химиотерапии. Их эксплуатация возможна только для гидратации, введения антибиотиков и мониторингования биохимических анализов крови.

При наличии противопоказаний или невозможности применить имплантацию «полностью погружных сосудистых систем» для проведения длительной системной химиотерапии у онкологических больных в качестве альтернативного сосудистого доступа может быть использована артерио-венозная фистула.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Baarslag H. J, van Beek E. J. R, Koopman M. M. W., Reekers J. A. (2002) Prospective study of color duplex ultrasonography compared with contrast venography in patients suspected of having deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med*, vol. 136, pp. 865–872.

2. Evans D. H, McDicken, W. N. (2000) *Doppler Ultrasound* (Second ed.). New York: John Wiley and Sons. ISBN 0-471-97001-8.

3. Falk R. L, Smith D. F (1987) Thrombosis of upper extremity thoracic inlet veins: diagnosis with duplex Doppler sonography. *Am J Roentgenol*, vol.149, pp. 677–682.

4. Knudson G. J, Wiedmeyer D. A, Erickson S. J, et al. (1990) Color doppler sonographic imaging in the assessment of upper-extremity deep venous thrombosis. *Am J Roentgenol*, vol 154, pp. 399–403.

*Стаття надійшла до редакції 2.06.2017*