

А.А. Шавров (мл.), А.Е. Александров, А.А. Шавров, А.Ю. Харитоновна, Г.В. Волюнец, А.Г. Талалаев

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

# Безопасность внутривенного введения флуоресцеина при конфокальной лазерной эндомикроскопии пищеварительного тракта у детей

## Контактная информация:

Шавров Антон Андреевич, врач-эндоскопист эндоскопического отделения НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-04-12, e-mail: shavrovnczd@yandex.ru

Статья поступила: 17.02.2013 г., принята к печати: 30.09.2013 г.

Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия (ЗКЛЭМ) — новый, безопасный для больного, метод оптической биопсии, позволяющий в режиме реального времени получать гистологическое изображение слизистой оболочки, быстро дифференцировать неизмененную или воспаленную, метаплазированную или дисплазированную структуру ткани. Для получения высококонтрастных изображений структуры слизистой оболочки пищеварительного тракта при ЗКЛЭМ необходимо внутривенное введение 10% флуоресцеина натрия, хотя до настоящего времени в мировой педиатрической практике такого прямого показания не существует. Обследовано 124 ребенка в возрасте от 3 до 18 лет, которым внутривенно был введен флуоресцеин в дозе 5 мг/кг. Серьезных нежелательных явлений при внутривенном введении выявлено не было. У всех больных отмечалось временное пожелтение кожных покровов и яркое окрашивание мочи. Из несерьезных нежелательных явлений у 2 детей (1,6%) отмечалась незначительная тошнота и рвота. Строгое выполнение протокола отбора пациентов для проведения исследования позволяет не только избежать каких-либо серьезных осложнений на введение препарата, но и рекомендовать его применение при КЛЭМ слизистой оболочки пищеварительного тракта у детей.

**Ключевые слова:** конфокальная лазерная эндомикроскопия, педиатрия, флуоресцеин, ЗКЛЭМ.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (5): 56–58)

## ВВЕДЕНИЕ

Визуализация слизистой оболочки пищеварительного тракта в деталях необходима для ранней диагностики болезни. Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия (ЗКЛЭМ) — новый метод в гастроинтестинальной эндоскопии, позволяющий получать изображения

слизистой оболочки с разрешением приблизительно в 1 микрон, визуализировать клеточные и субклеточные структуры, а также капилляры и единичные клетки крови. Литературные данные свидетельствуют о хорошей взаимосвязи между прижизненными изображениями конфокальной эндомикроскопии и традиционного

A.A. Shavrov (Junior), A.E. Alexandrov, A.A. Shavrov, A.Y. Kharitonova, G.V. Volynets, A.G. Talalaev

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

## Intravenous Fluorescein Administration Safety at Confocal Laser Endomicroscopy of Gastrointestinal Tract in Children

Confocal laser endomicroscopy (CLEM) is a method of optic biopsy, which allows obtaining histologic presentation of mucous tunic in real time and quickly differentiating between unaltered and inflamed, metaplastic and dysplastic tissue structures, thus developing a new and safe method of early diagnostics of diseases. Intravenous administration of 10% sodium fluorescein is necessary in order to obtain high-contrast images of the structure of gastrointestinal tract's mucous tunic, although there have been no direct indications to that in the world pediatric practice. The authors examined 124 children of 3–18 years of age who received intravenous fluorescein of 5 mg/kg. No severe side effects were revealed at intravenous administration. The authors revealed temporary yellowing of skin and bright coloration of urine. In terms of mild side effects, the authors observed insignificant nausea and emesis in 2 children (1.6%). Strict observation of the selection protocol allows not only avoiding severe complications caused by administration of the drug, but also recommending its use at CLEM of gastrointestinal tract's mucous tunic in children.

**Key words:** confocal laser endomicroscopy, pediatrics, fluorescein, CLEM.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (5): 56–58)

гистологического исследования неизменной слизистой оболочки пищеварительного тракта [1, 2]. Методика позволяет быстро дифференцировать воспаленную, метаплазированную или дисплазированную слизистую оболочку, что, несомненно, повышает интерес к появлению подобной техники в клинической практике для диагностики таких болезней, как пищевод Барретта, желудочная метаплазия пищевода, новообразования, воспалительные заболевания тонкой и толстой кишки, целиакия, а также определения *Helicobacter pylori*.

Важно отметить, что для получения высококонтрастных изображений при ЗКЛЭМ пищеварительного тракта необходимо внутривенное введение диагностического средства. Одним из них может служить 10% раствор флуоресцеина натрия, который широко используется в диагностической практике у взрослых больных [2, 3]. В 2008 г. Министерство здравоохранения и социального развития РФ одобрило внутривенное введение флуоресцеина для оценки состояния глазного дна с применением конфокального лазерного офтальмоскопа (Регистрационный номер ЛРС-000829/08 от 18.02.08), а сама процедура продемонстрировала отличный уровень безопасности в педиатрической офтальмологии [4]. Актуальность данного исследования обусловлена отсутствием в мировой педиатрической практике прямого показания для внутривенного применения у детей этого необходимого для ЗКЛЭМ диагностического средства.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с октября 2010 по январь 2013 г. было обследовано 124 ребенка (73 мальчика, 51 девочка) в возрасте от 3 до 18 лет, находившихся на лечении в клинике НИИ педиатрии имени Г. Н. Сперанского ФГБУ «НЦЗД» РАМН. Всем детям проводилось эндоскопическое исследование пищеварительного тракта, дополненное ЗКЛЭМ с внутривенным введением 10% раствора флуоресцеина натрия (Novartis, Юнинг, Франция) из расчета 5 мл на 1 кг массы тела. Наблюдательные исследования были одобрены локальным независимым Этическим комитетом Центра и Ученым советом ФГБУ «НЦЗД» РАМН. При отсутствии или минимальных побочных эффектах среди детей старшей возрастной группы было получено разрешение на повторное внутривенное введение диагностического средства. Также было получено информированное согласие на проведение процедуры у всех больных и/или их родителей (в зависимости от возраста пациента). Основными противопоказаниями к введению препарата являлись почечная и печеночная недостаточность, аллергические реакции на лекарственные препараты в анамнезе. Известно, что диагностическое средство флуоресцеин, попадая в кровеносное русло, на 80% связывается альбуминами сыворотки крови, распространяется через капилляры, проникает в ткани и окрашивает энтероциты, цитоплазму поверхностного эпителия, мембрану, крипты, клеточный инфильтрат и кровеносные сосуды на 30 мин, при этом клеточное ядро и муцин не окрашиваются и кажутся темными. Препарат быстро метаболизируется печенью во флуоресцеин моноглокуронид и затем выводится почками [5].

Все больные после внутривенного введения диагностического средства наблюдались на наличие серьезных или незначительных нежелательных явлений. Серьезными считались осложнения, несущие угрозу для жизни. Все остальные нежелательные явления расценивались как незначительные. В ходе проведения процедуры (каждые 5 мин в ходе исследования и каждые 15 мин в течение ближайших 2 ч после манипуляции) на мониторе фирмы Datex Ohmeda Cardiacap 5 (Дания) проводилось наблюдение витальных функций: пульсоксиметрия, измерение артериального давления, электрокардиография, термометрия. Все исследования проходили под общим обезболиванием севофлураном по стандартной методике. Мониторинг состояния пациента продолжался в течение 2 ч после введения препарата в палате пробуждения эндоскопического отделения по вышеприведенной схеме.

Перед переводом пациента в отделение лечащим врачом отмечалось наличие или отсутствие каких-либо нежелательных явлений. После выписки больного родителям было предложено самостоятельно отмечать побочные эффекты в течение 1 мес после проведения процедуры. Критерии для нежелательных явлений включали любые системные аллергические реакции, сыпь, зуд, затрудненное дыхание, хрипы и другие симптомы, на которые у больного или родителей имелись жалобы.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей серии наблюдений из 124 обследованных детей не выявлено ни одного серьезного побочного эффекта. По данным мировой литературы, анафилактический шок на внутривенное введение флуоресцеина во время ангиографии глазного дна — чрезвычайно редкое осложнение (1 случай на 22 000 больных). Установленная в анамнезе аллергия у некоторых больных и необходимость проведения диагностического исследования диктовала назначение десенсибилизирующей терапии [6, 7]. По другим данным, аллергические реакции, приводящие к сердечно-легочной недостаточности, при конфокальной лазерной эндомикроскопии до настоящего времени не были зарегистрированы.

Самыми частыми в нашей серии наблюдений были кратковременное пожелтение кожных покровов и видимых слизистых оболочек, ярко-желтое окрашивание мочи, которые бесследно проходили в течение 2–3 ч. Незначительные тошнота и позывы на рвоту отмечались у 2 детей (1,6%). Однако, данные нежелательные явления мы не могли связать с внутривенным введением препарата, поскольку он мог служить и проявлением общего обезболивания. В офтальмологической практике у взрослых возникновение легкой тошноты и рвоты отмечалось в 2–10% случаев [8, 9], которые возникали практически сразу после введения препарата [6, 10].

Другие авторы при проведении ЗКЛЭМ у взрослых больных отмечали кратковременную гипотензию, воспаление в месте инъекции, самокупирующуюся сыпь, незначительные эпигастральные боли [3]. В нашей серии наблюдений при проведении ЗКЛЭМ данная разновидность нежелательных явлений не отмечена (табл.).

**Таблица.** Нежелательные явления при внутривенном введении флуоресцеина

Несерьезные побочные эффекты	Количество
Кожные высыпания	0
Тошнота, рвота	2 (1,6%)
Боль в животе	0
Нарушения гемодинамики	0
<b>Серьезные побочные эффекты</b>	0

В целом минимальные побочные эффекты на внутривенное введение флуоресцеина в дозе 5 мг/кг под общим обезболиванием можно связать с правильным отбором больных для проведения зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Венедиктова М. М., Шавров А. А. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2012; 4: 17–21.
2. Wallace M. B., Fockens P. Probe-based confocal laser endomicroscopy. *Gastroenterology*. 2009; 136: 1509–13.
3. Becker V., von Delius S., Bajbouj M., Karagianni A., Schmid R. M., Meining A. Intravenous application of fluorescein for confocal laser scanning microscopy: evaluation of contrast dynamics and image quality with increasing injection-to-imaging time. *Gastrointest Endosc*. 2008; 68: 319–23.
4. Маркова Е. Ю. Дифференциальная диагностика и лечение заболеваний глазного дна у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2008. С. 55.
5. Mandava N., Reichel E., Guyer D. Fluorescein and ICG Angiography, 2nd edn. *St Louis: Mosby*. 2004; 106: 800–808.
6. Yannuzzi L. A., Rohrer K. T., Tindel L. J. et al. Fluorescein angiography complications survey. *Ophthalmology*. 1986; 93: 611–7.
7. Kwan A. S., Barry C., McAllister I. L., Constable I. Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: the Lions Eye experience. *Clin experiment ophthalmol*. 2006; 34: 33–8.
8. Lopez-Saez M. P., Ordoqui E., Tornero P. et al. Fluorescein-induced allergic reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998; 81: 428–30.
9. Jennings B. J., Mathews D. E. Adverse reactions during retinal fluorescein angiography. *J Am Optom Assoc*. 1994; 65: 465–71.
10. Moosbrugger K. A., Sheidow T. G. Evaluation of the side effects and image quality during fluorescein angiography comparing 2 mL and 5 mL sodium fluorescein. *Can J Ophthalmol*. 2008; 43: 571–5.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутривенное введение 10% раствора флуоресцеина натрия из расчета 5 мг на 1 кг массы тела при ЗКЛЭМ пищеварительного тракта у детей в возрасте от 3 до 18 лет можно считать безопасным. Использование этого диагностического средства необходимо для достижения высококонтрастных изображений ЗКЛЭМ, которая, дифференцируя структуру слизистой оболочки, повышает точность ранней диагностики болезней. Наше исследование показало, что нежелательные явления при внутривенном введении флуоресцеина крайне редки и по большей части незначительны.

Строгое выполнение протокола отбора для проведения исследования позволяет избежать каких-либо серьезных осложнений на введение препарата и позволяет рекомендовать его к внедрению при ЗКЛЭМ в педиатрической практике.

## Информация для педиатров



#### МРТ

Исследование проводится на современном томографе 1,5 Тесла с высоким разрешением (8 каналов).

Для детей и взрослых пациентов:

- МРТ головного мозга.
- МРТ спинного мозга и позвоночника с возможностью визуализации сосудов шеи.
- МР ангиография головного мозга (как с контрастным усилением, так и без введения контрастного препарата).

- МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства.
- МРТ малого таза.
- МРХПГ — неинвазивная безконтрастная визуализация билиарной системы.
- МР урография — неинвазивная безконтрастная визуализация чашечно-лоханочной системы, мочеточников и мочевого пузыря.
- МРТ суставов.
- МРТ детям раннего возраста с анестезиологическим пособием (применение масочного наркоза для медикаментозного сна).

Кроме того, проводятся исследования минеральной плотности костной ткани на современном денситометре Lunar Prodigy:

- Денситометрия поясничного отдела позвоночника.
- Денситометрия тазобедренных суставов.
- Денситометрия предплечья.
- Денситометрия по программе Total Body.

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62.  
Отдел лучевой диагностики КДЦ НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН  
**Тел.:** 8 (499) 134-10-65.