

И.С. Лембрик

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Эффективность тримебутина малеата в комплексном лечении хронического панкреатита у детей

Контактная информация:

Лембрик Ирина Степановна, доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Ивано-Франковского национального медицинского университета

Адрес: 76018, Украина, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, д. 1, тел.: +38 (0342) 527-386

Статья поступила: 04.11.2013 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

Актуальность. Патология поджелудочной железы встречается часто у детей, особенно подросткового возраста. Своевременная адекватная терапия позволяет сократить сроки госпитализации и, возможно, предотвратить рецидивы в будущем. **Цель исследования:** изучить особенности течения хронического панкреатита у детей и определить эффективность комплексной терапии с использованием тримебутина малеата. **Пациенты и методы.** Обследовано 100 детей в возрасте от 7 до 18 лет, больных хроническим панкреатитом. Группу сравнения составили 30 практически здоровых детей того же возраста. **Результаты.** Показано, что существенным фактором риска развития хронического панкреатита у детей, по данным анамнеза, являются нарушение диеты (68,0%), обострение хронического бескаменного холецистита или дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу (65,0 и 50,0%, соответственно), режес ожирение (40,0%) и гиподинамия (35,0%). Основными клиническими проявлениями хронического панкреатита были приступы спастической абдоминальной боли типа «полупояса» (78,0%), тошнота, независимо от приема пищи (65,0%), рвота желчью, не облегчающая состояния больного (45,0%). Установлены умеренные проявления экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Уровень вазоинтестинального полипептида был низким при эрозивном поражении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны ($2,15 \pm 0,3$ нг/л) и недостаточности кардиального сфинктера пищевода ($2,29 \pm 0,2$ нг/л). При назначении регулятора моторики тримебутина малеата регресс клинических проявлений наблюдался быстрее, чем в группе детей, не получавших данный препарат. **Вывод.** Для профилактики развития хронического панкреатита необходимо выявлять и контролировать факторы риска. Включение в комплексную терапевтическую программу регулятора моторики тримебутина малеата эффективно и позволяет сократить сроки госпитализации.

Ключевые слова: хронический панкреатит, факторы риска, симптомы, вазоинтестинальный полипептид, лечение, тримебутин, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 120–123)

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время внимание исследователей сосредоточено на изучении диагностики и лечения заболеваний поджелудочной железы не только у взрослых, но и у детей [1].

Распространенность хронического панкреатита в детском возрасте, по данным некоторых исследователей,

составляет от 2–9 до 5–42 случаев на 100 тыс. населения в Европе и России, соответственно [1]. В то же время существует проблема дифференцированного подхода к лечению заболевания с учетом клинических особенностей, состояния экзокринной функции поджелудочной железы и сложных механизмов нейрогуморальной регуляции [1, 2]. В некоторых исследованиях указаны нейро-

I.S. Lembrick

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Effectiveness of Trimebutine Maleate for Comprehensive Treatment of Chronic Pancreatitis in Children

Relevance. Pancreatic pathology is often observed in children, especially in adolescents. Timely adequate therapy helps to reduce duration of hospitalization and, possibly, prevent future relapses. **The study was aimed at** examining peculiarities of the course of chronic pancreatitis in children and determine effectiveness of comprehensive treatment using trimebutine maleate. **Patients and methods.** 100 children aged 7–18 years with chronic pancreatitis were examined. The control group was comprised of 30 virtually healthy children of the similar age. **Results.** According to the anamnestic data, eating disorder (68.0%), pancreatic exacerbation of chronic noncalculous cholecystitis or sphincter of Oddi dysfunction (65.0 and 50.0%, respectively) are significant risk factors of chronic pancreatitis in children; obesity (40.0%) and hypodynamia (35.0%) are less common risk factors. The main clinical manifestations of chronic pancreatitis are “girth half” spastic abdominal pain attacks (78.0%), nausea regardless of food intake (65.0%) and bile emesis not attenuating the patient’s condition (45.0%). The study established moderate manifestations of exocrine pancreatic failure. The vasointestinal polypeptide level was low at erosive lesion of gastroduodenal zone’s mucosa (2.15 ± 0.3 ng/l) and cardiac esophageal sphincter failure (2.29 ± 0.2 ng/l). Regression of clinical manifestations was more rapid in the group of children taking a motility regulator — trimebutine maleate — than in the group of children, who did not take this drug. **Conclusion.** It is necessary to identify and control risk factors in order to prevent development of chronic pancreatitis. Introduction of a motility regulator — trimebutine maleate — into the comprehensive therapeutic program is effective and helps to reduce duration of hospitalization.

Key words: chronic pancreatitis, risk factors, symptoms, vasointestinal polypeptide, treatment, trimebutine, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 120–123)

моделирующие свойства вазоинтестинального полипептида, реализуемые в контроле циркадных ритмов организма, в частности состояния сон–бодрствование [3].

Не последняя роль в реализации болевого синдрома при хроническом панкреатите принадлежит гиперчувствительности m-, δ - и k-опиатных рецепторов энкефалинов [4]. Один из путей купирования этой гиперчувствительности — применение комплексного спазмолитика тримебутина малеата, взаимодействующего с указанными рецепторами. В то же время эффективность этого препарата в педиатрической гастроэнтерологии находится пока только на стадии исследования [5–7].

Цель исследования: изучить особенности течения хронического панкреатита у детей и определить эффективность комплексной терапии с использованием тримебутина малеата.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 100 детей в возрасте от 7 до 18 лет, больных хроническим панкреатитом, проходивших лечение в областной детской клинической больнице г. Ивано-Франковска на протяжении последних трех лет. Диагноз хронического панкреатита мы устанавливали на основании протоколов диагностики и лечения, утвержденных Минздравом Украины (Приказ № 438 от 26.05.2010 г.). Группу сравнения по изучению уровня фекальной эластазы-I составили 30 практически здоровых детей такого же возраста.

Комплекс обследований предусматривал, в частности, анализ анамнестических и клинических данных, метод пальпации поджелудочной железы по Гротту (в модификации Ж.П. Гудзенко, 1980), определение фекальной эластазы-I и уровня вазоактивного интестинального пептида в сыворотке крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости с прицельной визуализацией поджелудочной железы, а также фиброэзофагогастро-дуоденоскопию (аппарат Olympus, Япония).

Пальпация поджелудочной железы по Гротту предполагала определение размеров и эластичности органа в положении ребенка лежа путем углубления горизонтально размещенных пальцев рук врача между большой кривизной желудка и поперечной ободочной кишкой в направлении к позвоночнику. Таким образом, удалось идентифицировать именно патологию поджелудочной железы, избежав ошибок в диагностике.

Фекальную эластазу-I мы определяли методом ELISA (Schebo-Tech, Гиссен, Германия). В норме активность этого фермента в кале у детей в возрасте от 1 мес и у взрослых составляет 200 мкг/г кала.

Уровень вазоинтестинального полипептида (ВИП) определяли в сыворотке крови методом ИФА (Peninsula Laboratories. Peptide Enzyme Immunassay, США), протокол № 4 (Std.AbON.Bt). Норма нейропептида, согласно этой методике, составляет 4–70 нг/л.

Базисная терапия хронического панкреатита, как известно, включает строгую диетотерапию (водно-чайную паузу на 2–3 дня, постепенное введение в рацион протертых каш, слизистых супов, отварных овощей, паровых котлет), обеспечение максимального физического и психоэмоционального покоя. Расширение рациона происходит через 1 мес за счет увеличенного количества белка (130% от физиологической потребности) и снижения доли жира (80% от физиологической потребности). В инфузионную терапию включены антисекреторные препараты (блокаторы H_2) в дозе 2–4 мг/кг 2–3 раза в сут, комплексные антациды 5–15 мл 2–3 раза в сут через 1,5–2 ч после еды, прифиния бромид из расчета

1 мг/кг в сут. Через 4–6 дней после ликвидации болевого синдрома назначались микросферические препараты (Креон, Пангрол) из расчета 1 капсула 2–3 раза в сут после еды до исчезновения проявлений внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

В соответствии с целью исследования больных распределили на две группы. Пациенты основной группы ($n = 50$) получали в составе комплексной терапии хронического панкреатита препарат тримебутина малеата (Amoun Pharmaceutical Co. SAE, Египет; регистрационное свидетельство № UA/9496/03/01) в дозе 40 мг (2 чайные ложки) 3 раза в сут внутрь курсом 1 мес.

Пациенты группы сравнения ($n = 50$) получали только традиционную терапию в соответствии со стандартными протоколами диагностики и лечения хронического панкреатита в детском возрасте.

Статистические данные, в частности коэффициент парной корреляции Пирсона, арифметическая средняя, подвергались обработке на компьютерной программе Statistica 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных преобладали девочки (75,0%). Длительность заболевания к моменту поступления в стационар составляла от 1 до 5 лет. Только 30% пациентов в анамнезе проходили лечение в стационаре, остальные самостоятельно периодически принимали ферменты, антациды и болеутоляющие средства. Среднетяжелое течение заболевания диагностировано у 65,0% пациентов, тяжелое, — у 35,0%.

Изучая данные анамнеза, мы определили, что среди факторов риска развития хронического панкреатита в детском возрасте чаще всего встречались нарушение диеты (68,0%), обострение хронического некалькулезного холецистита или дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу (65,0 и 50,0%, соответственно), реже — ожирение (40,0%) и гиподинамия (35,0%).

Среди особенностей клинического течения хронического панкреатита следует отметить приступы спастической абдоминальной боли по типу «полупояса» (78,0%), тошноту, независимо от приема пищи (65,0%); рвоту желчью, не облегчающую состояние больного (45,0%), а также расстройства стула — диарею (30,0%), реже — запоры (15,0%).

К характерным особенностям болевого синдрома мы отнесли частые приступы (по несколько часов в сутки), интенсивный характер с иррадиацией в область спины. На характер боли в 80,0% случаев существенно влияло употребление больными детьми желчегонных блюд, консервированных продуктов, овощных супов, а также десертов с кремом. У 1/3 пациентов приступы боли появлялись в ночное время на фоне выраженной гиперактивности.

Необходимо отметить отсутствие соматической боли у пациентов, находящихся под нашим наблюдением, что свидетельствует о достаточных резервных возможностях поджелудочной железы в детском возрасте и более позднем участии брюшины в патологическом процессе.

У большинства обследованных нами детей с патологией поджелудочной железы встречались общая слабость (90,0%), повышенная утомляемость (85,0%), головная боль (78,0%), нарушения сна, в первую очередь засыпания (65,0%), вследствие выраженного болевого синдрома.

Среди сопутствующих заболеваний у больных панкреатитом отмечены хронический некалькулезный холецистит (85,0%) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (75,0%).

Во время физикального исследования пациентов установлено наличие болезненности в зоне Шоффара (44,8%),

резко положительных симптомов Мейо–Робсона (37,9%), Дежардена (34,5%). Напряжение мышц передней брюшной стенки (*locus minoris resistentiae*) не установлено ни у одного больного, что указывает на позднее развитие осложнений и длительную компенсацию функционального состояния поджелудочной железы в детском возрасте.

Состояние экзокринной функции поджелудочной железы у детей, больных хроническим панкреатитом, мы изучали путем определения органоспецифического фермента — фекальной эластазы-I (табл. 1).

Анализ полученных данных свидетельствовал о наличии выраженной экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с тяжелым течением заболевания по сравнению со здоровыми детьми ($135,0 \pm 0,1$ и $199,0 \pm 0,1$ мкг/г; $p < 0,05$).

Результаты ультразвукового исследования поджелудочной железы у 70,0% больных свидетельствовали о наличии умеренно повышенной эхогенности тканей поджелудочной железы в виде мелкоочечных, треугольных гиперэхогенных образований. Также установлено незначительное расширение вирсунгового протока у детей, больных хроническим панкреатитом, по сравнению со здоровыми (у 50,0%).

Сопутствующую патологию мы определяли по характерным классическим УЗ-признакам: наличие билиарного сладка в полости желчного пузыря (75,0%), появление эхо-положительных включений в перивезикальных тканях (68,0%), утолщение стенок желчного пузыря и желчных протоков до 2–5 мм (45,0%).

Наличие рефлюкса определялось по данным эндоскопического метода исследования: взвесь желчи в желудочном содержимом (68,0%), усиление ретроградной перистальтики

ки (60,0%), признаки эрозивного эзофагита (50,0%), пролабирование кардиального сфинктера пищевода (45,0%).

Обнаружены также признаки эрозивного дуоденита (45,0%), наличие отека фатерова соска и выделение умеренного количества зеленоватой мутной желчи (30,0%).

Нами исследован уровень вазоинтестинального полипептида в зависимости от функционального состояния верхних отделов пищеварительного тракта (табл. 2).

Результаты исследования свидетельствуют о снижении уровня ВИП при эрозивном поражении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны ($2,15 \pm 0,3$ нг/л), а также при недостаточности кардиального сфинктера пищевода ($2,29 \pm 0,2$ нг/л). Установлена положительная корреляция между уровнем ВИП и поверхностными изменениями слизистой оболочки желудка ($r = +0,5818$), а также умеренная обратная корреляция между показателем ВИП и эрозивными изменениями слизистой оболочки желудка ($r = -0,6098$). Из этого следует, что дефицит ВИП является существенным фактором развития кислотно-пептической агрессии.

У 25,0% пациентов, больных хроническим панкреатитом, с нарушениями сна уровень ВИП снижался ($2,01 \pm 0,1$ нг/л) по сравнению со здоровыми ($4,61 \pm 0,1$ нг/л; $p < 0,05$).

Результаты изучения взаимосвязи уровня нейротрипсина и фекальной эластазы-I продемонстрировали снижение их уровня до $2,49 \pm 0,1$ нг/л и $166 \pm 0,2$ мкг/г, соответственно, что свидетельствует об угнетении секретиноподобного эффекта ВИП при хроническом панкреатите у детей.

Эффективность предложенного нами лечения определяли по положительной динамике клинических симптомов, в том числе по проявлениям абдоминальной боли (рис. 1).

Таблица 1. Характеристика уровня фекальной эластазы-I у детей, больных хроническим панкреатитом, в зависимости от течения заболевания; $n = 100$ ($M \pm m$)

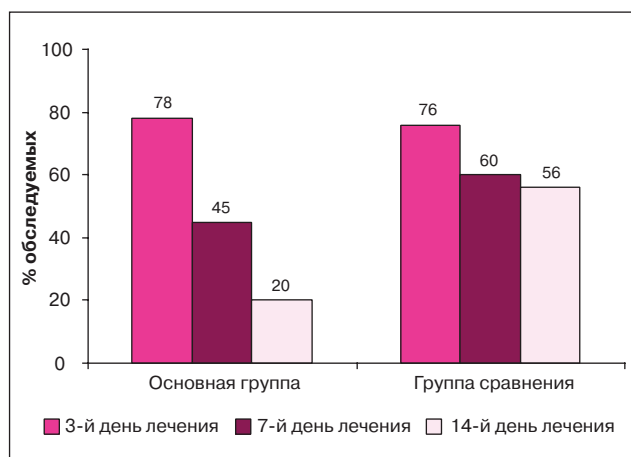
Течение хронического панкреатита	Содержание фекальной эластазы-I, мкг/г
Среднетяжелое, $n = 65$	$166,0 \pm 0,2^*$
Тяжелое, $n = 35$	$135,0 \pm 0,1^*$
Здоровые дети, $n = 30$	$199,0 \pm 0,1$

Примечание. * — достоверная разница между показателями фекальной эластазы-I у больных хроническим панкреатитом и здоровых детей; $p < 0,05$.

Таблица 2. Уровень вазоинтестинального полипептида (ВИП) у детей, больных хроническим панкреатитом, в зависимости от эндоскопической характеристики; $n = 100$

Эндоскопические изменения	Количество больных (Абс. ч./%)	Уровень ВИП, нг/л ($M \pm m$)
Поверхностные воспалительные изменения со стороны пилорoduоденальной зоны	30 (30,0)	$4,40 \pm 0,1$
Эрозивные воспалительные изменения со стороны пилорoduоденальной зоны	50 (50,0)	$2,15 \pm 1,22$
Дуоденит	45 (45,0)	$0,3 \pm 0,1$
Гипертрофические воспалительные изменения со стороны пилорoduоденальной зоны	20 (20,0)	$4,48 \pm 0,2$
Содержимое пищевода и желудка:		
Слизь с примесью желчи	68 (68,0)	$4,35 \pm 2,27$
Слизь с примесью соляной кислоты	32 (32,0)	$0,2 \pm 0,1$
Пролабирование кардиального сфинктера пищевода	13 (26,5)	$2,29 \pm 0,2$
Усиление ретроградной перистальтики	60 (60,0)	$2,22 \pm 3,43$
• из пищевода в желудок;	12 (25,5)	$1,28 \pm 0,1$
• из 12-перстной кишки в желудок	14 (28,6)	$0,1 \pm 0,1$
Стойкий спазм фатерова соска	23 (46,9)	$1,32 \pm 0,1$

Рис. 1. Частота проявлений болевого абдоминального синдрома у детей, больных хроническим панкреатитом, под влиянием лечения; $n = 100$



Приведенные на рис. 1 данные свидетельствуют об уменьшении признаков болевого синдрома у детей основной группы уже к 7-му дню лечения. Результаты исследования указывают на то, что у 1/3 обследуемых неприятные ощущения в эпигастрии и левом подреберье отмечены также и на 2-й нед пребывания в стационаре.

В отличие от пациентов основной группы в группе сравнения проявления болевого синдрома зарегистрированы на протяжении 1-й нед стационарного лечения в 60,0% случаев с незначительной тенденцией к уменьшению.

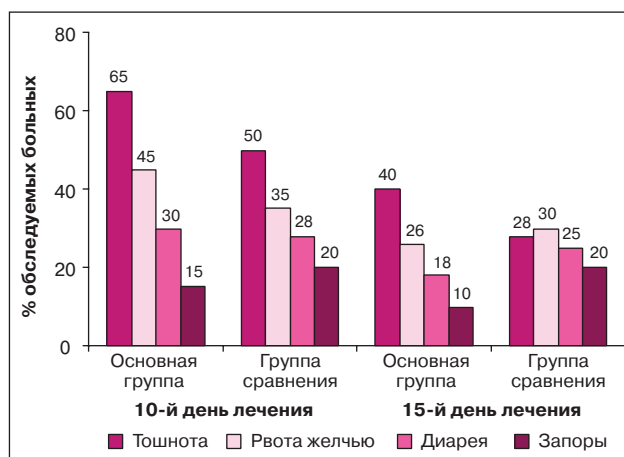
Динамика проявлений диспептического синдрома представлена на рис. 2.

Полученные результаты указывают на достоверное уменьшение основных симптомов диспептического синдрома у пациентов основной группы на протяжении первых 10 дней стационарной терапии, а у пациентов группы сравнения — на 14-й день лечения. В 30,0% случаев некоторые диспептические симптомы у детей группы сравнения, в частности рвота желчью, продолжались и в конце 2-й нед стационарного лечения.

У 70,0% детей основной группы, страдающих нарушениями сна, кроме уменьшения проявлений абдоминальной боли, было отмечено значительное улучшение состояния. В то же время ни у одного из пациентов контрольной группы подобное улучшение не наблюдалось, особенно из-за по-прежнему присутствующих в процессе лечения болевых ощущений.

Улучшение процесса засыпания у пациентов основной группы, больных панкреатитом, также сопровождалось увеличением уровня ВИП (с $2,01 \pm 0,1$ до $4,02 \pm 0,3$ нг/л; $p < 0,05$). Известно, что ВИП создает ассоциативные связи между клетками головного мозга в зоне супрахиазматических ядер, ответственных за регуляцию цикла сон-бодрость [6]. С другой стороны, мы не обнаружили

Рис. 2. Частота проявлений диспептического синдрома у детей, больных хроническим панкреатитом, в динамике лечения; $n = 100$



четкой взаимосвязи между уровнем ВИП и изменением качества сна. Представленная динамика уровня нейрпептида, скорее всего, объясняется регрессом интенсивности болевого абдоминального синдрома, существенно влияющего на нормальное течение сна.

По нашим наблюдениям, уровень ВИП у пациентов основной группы с эрозивными изменениями слизистых оболочек верхних отделов пищеварительного тракта в конце 1-й нед лечения повысился (с $2,15 \pm 0,2$ до $4,05 \pm 0,1$ нг/л; $p < 0,05$). Угнетение ретроградной перистальтики сопровождалось увеличением уровня ВИП (с $2,22 \pm 0,1$ до $3,45 \pm 0,1$ нг/л; $p < 0,05$).

В целом следует отметить, что во время проведения клинического исследования соблюдался полный комплаенс между врачом и пациентом. Побочных явлений или нежелательных эффектов тримебутина малеата у обследуемых детей, больных хроническим панкреатитом, нами не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеизложенное позволяет нам сделать вывод о терапевтической эффективности тримебутина малеата в лечении нейрогуморальных нарушений при панкреатите в детском возрасте. Использование препарата способствовало скорейшему улучшению клинического состояния больных хроническим панкреатитом, нормализации уровней фекальной эластазы-I и вазоинтестинального полипептида сыворотки крови, и также позволило сократить сроки лечения в стационаре.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор данной статьи подтвердила отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обозначать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Babak O.Ya., Gubergic N.B., Zvjaginceva T.D. Zaboolevania podgeludochnoi gelezy: sovremennyy vzglad na problem. *Zdorovja Ukrainy*. 2006; 5: 24–25.
2. Lazebnik L.B., Vinokurova L.V., Trubitsina I.E. et al. The role of neurohormonal regulation in adaptation mechanisms in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2009; 9: 479.
3. Maywood E.S., Reddy A.B., Wong G.K. et al. Synchronization and maintenance of timekeeping in suprachiasmatic circadian clock cells by neuropeptidergic signaling. *Curr Biology*. 2006; 16: 599–605.
4. Abdala E.E. Gastrin, secretin and VIP alter levels of IL-2 and IFN-gamma in human peripheral blood mononuclear

- cells under various culture conditions. *Iran J Immunol*. 2008; 5 (2): 107–114.
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Возможности применения тримебутина в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008; 18 (5): 12–16.
6. Chevalier E., Pйtoux F., Chovet M. et al. Beneficial effect of trimebutine and N-monodesmethyl trimebutine on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats. *Life Sci*. 2004; 76 (3): 319–329.
7. Sethi V., Onyuksel H., Rubinstein J. Liposomal vasoactive intestinal peptide. *Methods Enzymology*. 2005; 391: 377–95.