

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), режé 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 noncalculolus 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 ( $2.15 \pm 0.3$  ng/l) and cardiac esophageal sphincter failure ( $2.29 \pm 0.2$  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  $m$ -,  $\delta$ - 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 фиброзофагогастродуоденоскопию (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 увеличения 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 гиперацидности.

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 Шоффера (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 экзогенности 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 перистальти-

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 нейропептида 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-1 у детей, больных хроническим панкреатитом, в зависимости от течения заболевания;  $n = 100$  ( $M \pm m$ )

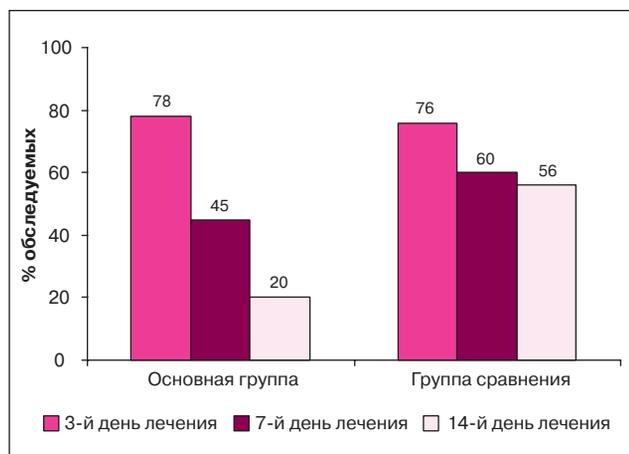
Течение хронического панкреатита	Содержание фекальной эластазы-1, мкг/г
Среднетяжелое, $n = 65$	$166,0 \pm 0,2^*$
Тяжелое, $n = 35$	$135,0 \pm 0,1^*$
Здоровые дети, $n = 30$	$199,0 \pm 0,1$

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 пилородуоденальной зоны	30 (30,0)	$4,40 \pm 0,1$
Эрозивные воспалительные изменения со стороны пилородуоденальной зоны	50 (50,0)	$2,15 \pm 1,22$
Дуоденит	45 (45,0)	$0,3 \pm 0,1$
Гипертрофические воспалительные изменения со стороны пилородуоденальной 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.

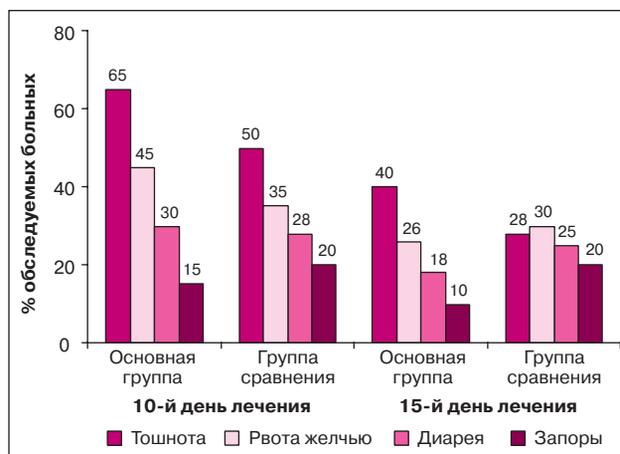
У 70,0% детей основной группы, страдающих нарушениями сна, кроме уменьшения проявлений абдоминальной боли, было отмечено значительное улучшение состояния. В то же время ни у одного из пациентов контрольной группы подобное улучшение не наблюдалось, особенно из-за по-прежнему присутствующих в процессе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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Babak O.Ya., Gubergric N.B., Zvjaginцева T.D. Zabolevania podgeludochnoi gelezy: sovremennyy vzglad na problem. *Zdorovya 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

**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 обозначить.

- 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.