

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРИМЕБУТИНА МАЛЕАТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ДЕТЕЙ

И. С. Лембрик

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова

дети, хронический панкреатит, вагоинтестинальный полипептид, лечение, тримебутин

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

Распространенность хронического панкреатита (ХП) в детском возрасте, по данным некоторых исследователей, составляет в Европе от 2 до 9 случаев на 100 тыс населения, а в России — примерно 5–42 случая на 100 тыс детского населения соответственно [1]. В то же время существует проблема дифференцированного подхода к лечению заболевания, учитывая клинические особенности, состояние экзокринной функции ПЖ и сложные механизмы нейрогуморальной регуляции [1, 5]. В некоторых исследованиях указаны нейромоделирующие свойства вагоинтестинального полипептида (ВИП), реализуемые в контроле циркадных ритмов организма, в частности состояния «сон-бодрствование» [7].

Не последняя роль в реализации болевого синдрома при ХП принадлежит также гиперчувствительности m -, δ - и k -опиатных рецепторов энкефалинов [3]. Одним из путей купирования этой гиперчувствительности является 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 [2, 4, 6].

Цель исследования — изучить клинико-параклинические особенности ХП у детей и определить эффективность комплексной терапии с использованием тримебутина малеата.

Материалы и методы. Нами обследовано 100 детей возрастом от 7 до 18 лет, больных ХП, проходивших лечение в областной детской клинической больнице г. Ивано-Франковска на протяжении последних трех лет. Диагноз ХП устанавливали на основании протоколов диагностики и лечения, утвержденных Минздравом Украины (Приказ № 59 от 29.01.2013 г.), 30 практически здоровых детей этого же возраста составили группу сравнения по изучению уровня фекальной эластазы-1.

Комплекс обследований предусматривал, в частности, анализ анамнестических и клинических данных, метод пальпации ПЖ по Гротту (в модификации Ж. П. Гудзенко, 1980), определение фекальной эластазы-1 и уровня ВИП сыворотки крови, УЗИ органов брюшной полости с прицельной визуализацией ПЖ, а также фиброэзофагогастроуденоскопию (аппарат Olympus, Япония).

Пальпация ПЖ по Гротту предполагала определение размеров и эластичности органа, в положении ребенка лежа, путем углубления горизонтально

размещенных пальцев рук врача между большой кривизмой желудка и поперечно-ободочной кишкой, в направлении к позвоночнику. Таким образом, удалось идентифицировать именно патологию ПЖ, избежав ошибок в диагностике.

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

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

Базисная терапия ХП, 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 месяц 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 сутки, комплексные антациды 5–15 мл 2–3 раза в сутки через 1,5–2 ч после еды, прифиния бромид из расчета 1 мг/кг в сутки. Через 4–6 дней после ликвидации болевого синдрома назначались минимикросферические препараты (креон, пангрол) из расчета 1 капсула 2–3 раза в сутки после еды, до исчезновения проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

В соответствии с целью исследования, больных распределили на две группы. Пациенты основной группы (50 человек) получали в составе комплексной терапии ХП препарат Трибудат (тримебутина малеат) производства «Amoun Pharmaceutical Co, SAE, Египет (регистрационное свидетельство № UA/9496/03/01) в дозе 40 мг (2 чайные ложки) 3 р/с внутрь курсом на 1 месяц.

50 детей группы сравнения получали только традиционную терапию в соответствии со стандартными протоколами диагностики и лечения ХП 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. При этом только треть больных до этого лечилась стационарно, в основном, бесконтрольно принимая ферменты, антациды и болеутоляющие средства. Средне-

тяжелое течение заболевания определили у 65,0% пациентов, а тяжелое — у 35,0% больных соответственно.

Изучая данные анамнеза, мы определили, что среди факторов риска развития ХП в детском возрасте чаще всего встречались: нарушение диеты (68,0%), обострение хронического бескаменного холецистита или дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу (65,0% и 50,0% соответственно), реже — ожирение (40,0%) и гиподинамия (35,0%). Вирусные инфекции, в первую очередь, вирус ветряной оспы, краснухи, были обнаружены в анамнезе у 10,0% детей, больных ХП.

Среди особенности клиники ХП следует отметить: приступы спастической абдоминальной боли типа «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 сокогонных блюд, консерваций, а также сладкого с кремом. У трети пациентов приступы боли появлялись в ночное время, на фоне выраженной гиперацидности.

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

У большинства обследуемых нами детей, больных патологией ПЖ, 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 бескаменный холецистит (85,0%) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (75,0%).

Во время физикального исследования пациентов нами установлено наличие болезненности в зоне Шоффарра (44,8%), резко положительных симптомов Мейо-Робсона (37,9%), Дежардена (34,5%). Напряжение мышц передней брюшной стенки (*locus minoris resistencia*) не установлено ни у одного больного, находящегося под нашим наблюдением, что указывает на позднее развитие осложнений и длительную компенсацию функционального состояния ПЖ в детском возрасте.

Состояние экзокринной функции ПЖ у детей, больных ХП, мы изучали путем определения органоспецифического фермента — фекальной эластазы-1 (табл. 1).

Анализ полученных данных засвидетельствовал наличие выраженной экзокринной недостаточности ПЖ у детей, больных ХП, 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 ПЖ у 70,0% обследуемых больных засвидетельствовали наличие частично повышенной эхогенности тканей ПЖ типа мелкоточечных, треугольных гиперэхогенных образований. Также установлено незначительное расширение вирсунгового протока у детей, больных ХП, по сравнению с нормой (у 50,0% больных).

Диагноз сопутствующей патологии определяли по характерным классическим сонографическим признакам: наличие билиарного сладжа 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 (60,0%), признаки эрозивного эзофагита (50,0%), пролабирование кардиального сфинктера пищевода (45,0%).

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

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

Результаты исследования свидетельствуют о снижении уровня VIP 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 корреляционная связь между уровнем VIP и поверхностными изменениями слизистой оболочки желудка ($r = +0,5818$), а также умеренная обратная корреляционная связь между показателем VIP и эрозивными изменениями слизистой оболочки желудка — $r = -0,6098$.

Из этого следует, что дефицит VIP является существенным фактором развития кислотно-пептической агрессии.

У 25,0% пациентов, больных ХП, которые страдали нарушениями сна, мы наблюдали снижение величины VIP — ($2,01 \pm 0,1$ нг/л по сравнению с нормой $4,61 \pm 0,1$ нг/л, $p < 0,05$).

Изучена взаимосвязь уровня нейрпептида и фекальной эластазы-1. Полученные результаты свидетельствуют о снижении уровня VIP ($2,49 \pm 0,1$ нг/л) и уровня фекальной эластазы-1 ($166 \pm 0,2$ мкг/г), что свидетельствует об угнетении секретиноподобного эффека VIP при ХП у детей ($r = -0,088 \pm 0,15$).

Эффективность предложенного нами лечения определяли по положительной динамике клинических симптомов, в т. ч. проявлений абдоминальной боли (рис. 1).

Приведенные на рисунке данные свидетельствуют об уменьшении признаков болевого синдрома у детей основной группы уже к 7-му дню лечения. Результаты исследования указывают на то, что у трети обследуемых неприятные ощущения в эпигастрии и левом подреберье отмечены также и на второй неделе пребывания в стационаре.

В отличие от пациентов основной группы, в контрольной проявления болевого синдрома зарегистрированы в 60,0% случаев на протяжении первой недели стационарного лечения, с незначительной тенденцией к уменьшению.

Динамика проявлений диспепсического синдрома представлена на рис. 2.

Полученные результаты указывают на достоверное уменьшение основных проявлений диспепсического синдрома у пациентов основной группы на протяжении первых 10 дней стационарной терапии, а у пациентов группы контроля — на 14-й день лечения соответственно.

В 30,0% случаев некоторые диспепсические симптомы у детей группы сравнения, в частности рвота желчью, продолжали встречаться и в конце 2-й недели 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, в особенности из-за все еще присутствующих в процессе лечения болевых ощущений.

Улучшение процесса засыпания у пациентов основной группы, больных панкреатитом, также сопровождалось увеличением уровня ВИП (с $2,01 \pm 0,1$ нг/л 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» [7]. С другой стороны, в наших исследованиях мы не обнаружили 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 недели лечения повысился (с $2,15 \pm 0,2$ нг/л 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. Никаких побочных явлений или нежелательных эффектов тримебутина малеата у обследуемых детей, больных ХП, нами не обнаружено.

Выводы. Все 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 ХП, нормализации уровней фекальной эластазы-1 и ВИП сыворотки крови, позволив сократить сроки лечения в стационаре. Таким образом, препарат может быть использован в комплексном лечении ХП у детей.

Таблица 1

Характеристика уровня фекальной эластазы-1 у детей, больных ХП, в зависимости от течения заболевания, n=100 (M±m)

Течение ХП	Содержание фекальной эластазы-1, мкг/г
Средне-тяжелое, 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-1 у больных ХП и здоровых детей, $p < 0,05$.

Таблица 2

Уровень ВИП у детей, больных ХП, в зависимости от эндоскопической характеристики, n=100

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

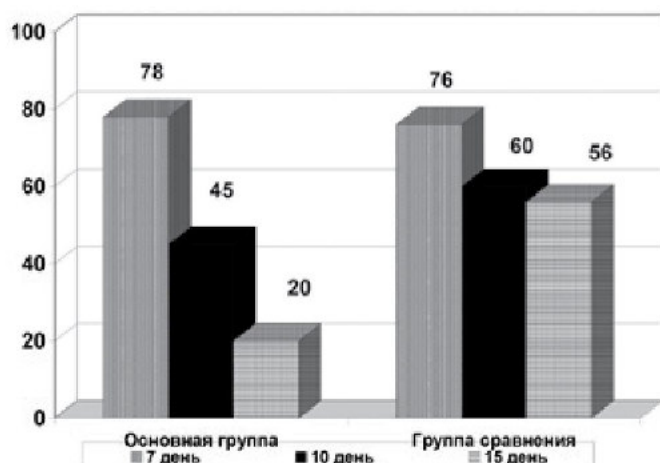


Рис. 1. Частота проявлений болевого абдоминального синдрома у детей, больных ХП, под влиянием лечения, n=100.



Рис. 2. Частота проявлений диспепсического синдрома у детей, больных ХП, в динамике лечения, n=100.

Литература

1. Бабак О. Я. Заболевания поджелудочной железы: современный взгляд на проблему / О. Я. Бабак, Н. Б. Губергриц, Т. Д. Звягинцева // Здоров'я України. — 2006. — № 5. — С. 24–25.
2. Ивашкин В. Т. Возможности применения тримебутина в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 5. — С. 12–16.
3. 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 / E. E. Abdala // Iran. J. Immunol. — 2008. — Vol. 5, No 2. — P. 107–114.
4. Beneficial effect of trimebutine and N-monodesmethyl trimebutine on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats / E. Chevalier, F. Pétoux, M. Chovet [et al.] // Life Sci. — 2004. — Vol. 76, No 3. — P. 319–329.
5. The role of neurohormonal regulation in adaptation mechanisms in patients with chronic pancreatitis / L. B. Lazebnik, L. V. Vinokurova, I. E. Trubitsina [et al.] // Pancreatology. — 2009. — Vol. 9. — P. 479.
6. Sethi V. Liposomal vasoactive intestinal peptide / V. Sethi, H. Onyüksel, J. Rubinstein // Methods Enzymology. — 2005. — Vol. 391. — P. 377–395.
7. Synchronization and maintenance of timekeeping in suprachiasmatic circadian clock cells by neuropeptidergic signaling / E. S. Maywood, A. B. Reddy, G. K. Wong [et al.] // Curr. Biology. — 2006. — Vol. 16. — P. 599–605.

УДК 616–08+616.37–002+613.95

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРИМЕБУТИНА МАЛЕАТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ДЕТЕЙ

И. С. Лембрик

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

УДК 616–08+616.37–002+613.95

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТРИМЕБУТИНУ МАЛЕАТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ У ДІТЕЙ

І. С. Лембрик

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

EFFICIENCY OF TRIMEBUTINE MALEAT IN COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC PANCREATITIS IN CHILDREN

I. S. Lembrick

Ivano-Frankovsk National Medical University, Ukraine

Ключевые слова: дети, хронический панкреатит, vasoинтестинальный полипептид, лечение, тримебутин

В статье описаны клинические и параклинические проявления хронического панкреатита в детском возрасте, а также их терапевтическая коррекция с помощью тримебутина малеата. Доказано, что к существенным факторам риска развития хронического панкреатита у детей, по данным анамнеза, относятся: нарушение диеты (68,0%), обострение хронического бескаменного холецистита или дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу (65,0% и 50,0% соответственно), реже — ожирение (40,0%) и гиподинамия (35,0%). К основным клиническим симптомам хронического панкреатита относят: приступы спастической абдоминальной боли типа «полупояса» (78,0%), тошноту, независимо от приема пищи (65,0%), рвоту желчью, не облегчающую состояние больного (45,0%), а также наличие признаков интоксикации — общую слабость (90,0%), повышенную утомляемость (85,0%) и головную боль (78,0%). Установлены умеренные проявления экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с средне-тяжелым и, особенно, тяжелым течением заболевания. Уровень vasoинтестинального пептида снизился при эрозивном поражении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны (2,15±0,3 нг/л) и недостаточности кардиального сфинктера пищевода (2,29±0,2 нг/л). Включение в комплексную терапевтическую схему регулятора моторики тримебутина малеата позволило в кратчайший срок достичь нормализации клинико-параклинических показателей, значительно улучшив, таким образом, качество жизни больных.

Ключові слова: діти, хронічний панкреатит, vasoинтестинальний поліпептид, лікування, тримебутин

У статті описані клінічні та параклінічні прояви хронічного панкреатиту в дитячому віці, а також їх терапевтична корекція за допомогою тримебутину малеату. Доведено, що до суттєвих факторів ризику розвитку хронічного панкреатиту у дітей, за даними анамнезу, належать: порушення дієти (68,0%), загострення хронічного безкам'яного холециститу або дисфункції сфинктера Одді за панкреатичним типом (65,0% та 50,0% відповідно), рідше — ожиріння (40,0%) та гіподинамія (35,0%). До основних клінічних симптомів хронічного панкреатиту відносять: напади спастичного абдомінального болю за типом «напівпоясу» (78,0%), нудоту, незалежно від прийому їжі (65,0%), блювоту з домішками жовчі, яка не приносить полегшення стану хворого (45,0%), а також наявність ознак інтоксикації — загальну слабкість (90,0%), підвищену втомлюваність (85,0%) і головний біль (78,0%). Встановлені помірні прояви екзокринної недостаточності підшлункової залози у пацієнтів із середньо-тяжким і, особливо, тяжким перебігом недуги. Рівень vasoинтестинального поліпептиду знизився при ерозивному ураженні слизової оболонки гастродуоденальної зони (2,15±0,3 нг/л) та недостатності кардиального сфинктера стравоходу (2,29±0,2 нг/л). Включення в комплексну терапевтичну схему регулятора моторики тримебутину малеату дозволило в найстисліший термін досягти нормалізації клініко-параклінічних показників, суттєво покращивши, таким чином, якість життя обстежених хворих.

Key words: children, chronic pancreatitis, vaso-intestinal polypeptide, treatment, trimebutine

In the article clinical picture and laboratory findings of chronic pancreatitis in children, and its correction with application of trimebutine maleat are described. It is proved that prominent risk factors of development of chronic pancreatitis due to anamnesis include: violations of diet (68.0%), exacerbations of chronic cholecystitis and dysfunction of Oddi's sphincters of pancreatic type (65.0% and 50.0% accordingly), rarer — obesity (40.0%) and low physical activity (35.0%). Among main clinical symptoms of chronic pancreatitis there are the following ones: attacks of spastic abdominal pain like a «half belt» (78.0%), nausea (65.0%), vomit with bile admixtures, which don't relief patient's state (45.0%), general weakness (90.0%), fatigue (85.0%), and headache (78.0%). Pancreatic insufficiency in patients with moderate to severe and severe course of the disease is estimated. Level of vaso-intestinal polypeptide is decreased upon erosive lesions of upper abdomen (2.15±0.3 ng/l) and insufficiency of cardiac sphincter in gullet (2.29±0.2 ng/l). Connection between decreased levels of vaso-intestinal polypeptide and fecal elastase-1 is found. Usage in therapeutic scheme of trimebutine maleat, like a regulator of motility function of the stomach, implicates regress of clinical manifestations of the disease and normalization of paraclinical indexes being able to improve quality of life of patients.