

# Современные пути коррекции функциональных нарушений органов пищеварения у детей

С.В.Бельмер<sup>1</sup>, Т.В.Гасилина<sup>1</sup>, А.А.Коваленко<sup>1</sup>, Л.М.Карпина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва;

<sup>2</sup>Российская детская клиническая больница Минздравсоцразвития России, Москва

Функциональные нарушения органов пищеварения широко распространены у детей различных возрастных групп. Их развитие связано, в первую очередь, с нарушением регуляции моторики желудочно-кишечного тракта со стороны нервной системы. Лечение функциональных нарушений начинается с устранения причины их развития и дополняется препаратами, непосредственно влияющими на моторику. Одним из таких препаратов, действие которого распространяется на все отделы желудочно-кишечного тракта, является тримебутин. Препарат является агонистом трех типов опиатных рецепторов, что определяет его регулирующий эффект. Многочисленные исследования, которые проводились во всем мире как у взрослых пациентов, так и у детей, показали его высокую эффективность при функциональных заболеваниях органов пищеварения. Собственный опыт применения тримебутина, включающий оценку электромиографической активности органов пищеварения на фоне приема препарата, также показал эффективность его применения в педиатрической практике. Полученные данные указывают, что препарат оказывает влияние как на водители ритма кишечника, так и на активность мышечных сокращений (что нашло отражение в соответствующих электромиографических показателях), восстанавливая нарушенную кишечную моторику.

*Ключевые слова:* функциональные нарушения органов пищеварения, синдром раздраженного кишечника, электрогастроэнтеромиография, прокинетики, тримебутин, дети

## Modern ways of correction of functional disorders of the digestive organs in children

S.V.Belmer<sup>1</sup>, T.V.Gasilina<sup>1</sup>, A.A.Kovalenko<sup>1</sup>, L.M.Karpina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.I.Pirogov Russian State Medical University, Moscow;

<sup>2</sup>Russian Pediatric Clinical Hospital,

Ministry of Public Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

Functional disorders of the digestive organs are widespread in children of various age groups. Their development is related, first and foremost, with disorders of regulation of gastrointestinal motility on the part of the nervous system. Treatment of functional disorders begins with elimination of the cause of their development and is supplemented by drugs directly influencing motility. One of such drugs, whose action extends to all parts of the gastrointestinal tract, is trimebutine. The drug is an agonist of three types of opiate receptors, which determines its regulating effect. Numerous studies performed throughout the world in both adult patients and children, have shown its high efficacy in functional disorders of the digestive organs. The authors' own experience of using trimebutine, including an evaluation of electromyographic activity of the digestive organs on the background of intake of the drug, also showed the efficacy of using it in pediatric practice. The findings are indicative that the drug influences both the intestinal pacemakers and the activity of muscular contractions (which found reflection in the related electromyographic values), restoring disordered gut motility.

*Key words:* functional disorders of digestive organs, irritable bowel syndrome, electrogastroenteromyography, prokinetics, trimebutine, children

**А**ктуальность проблемы функциональных нарушений пищеварительной системы в детской гастроэнтерологии обусловлена, в первую очередь, тем обстоятельством, что у детей значительная часть желудочно-кишечных расстройств связана не с так называемым «органическим» поражением того или иного органа пищеварения, а с нарушением регуляции той или иной его функции. В частности,

так называемые рекуррентные абдоминальные боли носят функциональный характер у 90–95% детей и лишь у 5–10% связаны с органической причиной [1]. Примерно в 80% случаев хроническая диарея у детей также обусловлена функциональными расстройствами [2]. Не случайно, что в последние десятилетия интерес к функциональным нарушениям существенно нарастает. Простой анализ числа публикаций по функциональным нарушениям, отображенных в базе данных Национальной Медицинской Библиотеки США, показал, что с 1966 по 2010 гг. число статей по этой тематике за каждое десятилетие удваивалось. При этом, увеличение числа публикаций, относящихся к детскому возрасту, имело ту же тенденцию, стабильно занимая примерно одну четвертую часть от общего числа статей.

### Для корреспонденции:

Бельмер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117513, Москва, Ленинский проспект, 117

Телефон: (495) 936-9474

Статья поступила 16.12.2010 г., принята к печати 05.03.2011 г.

Согласно определению функциональных нарушений, сформулированному ведущим американским специалистом в этой области D.A.Drossman (1994), сохранившемуся и в последней редакции Римских критериев, таковыми можно считать разнообразную комбинацию гастроинтестинальных симптомов без структурных или биохимических нарушений [3, 4].

В терминологическом плане следует дифференцировать функциональные нарушения и нарушения функции – два созвучных, но несколько различных понятия, теснейшим образом связанных между собой. Нарушение функции того или иного органа может быть обусловлено любой причиной, в том числе и органическим его повреждением. Функциональные нарушения в этом свете можно рассматривать как частный случай нарушения функции органа, связанного с нарушенной регуляцией. И именно акцент на нарушенной регуляции функции, лежащей в основе патологического процесса, представляется более перспективным при определении понятия функциональных нарушений.

С патогенетической точки зрения, нарушения моторики определяются пропульсивной активностью кишечной трубки (ускорение – гипермоторика, замедление – гипомоторика), состоянием сфинктеров (спазм – гипертония, зияние – гипотония), разностью давлений в смежных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и возможностью ретроперистальтики. Соответственно, правильнее говорить не просто о гипермоторном или гипомоторном состоянии (характеризуя пропульсивную активность), но также о гипотонии и гипертонии (чтобы охарактеризовать состояние сфинктеров), как это давно принято в отечественной классификации дискинезий желчевыводящих путей. Только такой подход позволит избежать путаницы, которая неизбежно возникает при оценке моторной активности ЖКТ и, что самое главное, назначить адекватную терапию.

Исходя из этого, замедление перемещения содержимого в прямом направлении может быть связано со снижением пропульсивной активности и/или повышением тонуса соответствующих сфинктеров, а ускорение – с повышением пропульсивной активности и/или сфинктерной гипотонией. Реально встречаются и любые другие комбинации, как, например, усиление пропульсивной активности и спазм сфинктеров (гипермоторная гипертоническая дискинезия, характеризующаяся выраженным болевым синдромом). Для ретроградной дискинезии необходимо снижение тонуса сфинктера и наличие отрицательного градиента давлений между двумя отделами ЖКТ и/или ретроперистальтики.

Причины функциональных нарушений лежат вне органа, функция которого нарушена, и связаны с нарушением его регуляции. Наиболее изучены механизмы нарушений нервной регуляции, обусловленные либо вегетативными дисфункциями, нередко связанными с психоэмоциональными и стрессовыми факторами, либо с органическим поражением центральной нервной системы и вторичной вегетативной дистонией [5–9]. Гуморальные нарушения изучены в меньшей степени, но достаточно очевидны в ситуациях, когда на фоне заболевания одного органа развивается дисфункция соседних: например, дискинезия желчевыводящих путей при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Хорошо изучены нарушения моторики при ряде

эндокринных заболеваний, в частности, при гипо- или гипертиреозе.

Функциональные нарушения глотки и пищевода клинически проявляются нарушениями глотания (нарушения перемещения пищи в прямом направлении), изжогой, отрыжкой, рвотами (функциональный гастроэзофагеальный рефлюкс). Причиной нарушенного глотания является дисрегуляция глоточных и пищеводных мышц, спазм сфинктеров пищевода, нередко возникающих на фоне стрессовых ситуаций. При гастроэзофагеальном рефлюксе функционального происхождения имеет место снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и повышение давления в желудке также дисрегуляторного характера. Причиной повышения давления в желудке может быть дискинезия желудка и повышение тонуса пилорического сфинктера. Заброс желудочного содержимого в пищевод может проявляться изжогой, отрыжкой, болями, которые иногда похожи на боли при ишемической болезни сердца, а при высоком забросе – кашлем, респираторными жалобами, что затрудняет дифференциальную диагностику. Более или менее длительно сохраняющийся рефлюкс из желудка в пищевод может привести к формированию морфологических нарушений в пищеводе, рефлюкс-эзофагиту. В дальнейшем сам эзофагит будет способствовать нарушению функции нижнего пищеводного сфинктера, замыкая тем самым «порочный» патогенетический круг. С дискоординацией моторики пищевода и желудка связана и аэрофагия, которую в классификациях нередко относят к функциональным нарушениям желудка.

Функциональные нарушения кишечника по современной Международной классификации болезней 10-го пересмотра часто укладываются в понятие синдрома раздраженного кишечника (СРК), который, в соответствии с Римскими критериями III, подразделяется на 4 варианта: с запорами, с диареей, смешанный и неспецифический. Во всех случаях при СРК должны отсутствовать морфологические изменения в тонкой и толстой кишке, однако длительное существование дискинезии тонкой и/или толстой кишки приводит, в конечном итоге, к формированию энтерита и/или колита. Клинические проявления определяются вариантом СРК, однако всегда имеет место чередование нормального и нарушенного стула.

Для постановки диагноза функциональных нарушений пищеварительной системы следует исключить морфологический и/или биохимический субстрат заболевания. Для этого требуется всестороннее комплексное обследование, ключевыми элементами которого являются эндоскопическое исследование с биопсией для исключения воспалительного, эрозивного, язвенного и т.п. поражения, а также рентгенологическое обследование – для исключения аномалий ЖКТ.

Лечение функциональных нарушений моторики органов пищеварения сводится к решению 3 задач: лечению причины, коррекции моторных нарушений и коррекции вторичных изменений, которые возникли на фоне дискинезии ЖКТ. Так как первопричиной функциональных нарушений чаще всего является нарушение нервной регуляции органов пищеварения, первая задача должна решаться гастроэнтерологами в тесном контакте с невропатологами, психоневрологами и психологами после тщательного обследования по неврологическому плану [10].

Вторая задача решается назначением постуральной терапии, коррекцией питания и медикаментозными средствами. Постуральная терапия наиболее важна при коррекции гастроэзофагеального рефлюкса. Рекомендуется обеспечить возвышенное положение головного конца кровати пациента, вертикальное положение ребенка грудного возраста во время кормления и непосредственно после кормления. Что касается питания – рекомендуются более частые приемы пищи при уменьшенном разовом объеме, густая пища, снижение в питании доли животных жиров, которые снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера. Эти и некоторые другие задачи у детей грудного возраста решаются назначением специальных смесей.

Немедикаментозные подходы важны и для коррекции нарушенной моторики кишечника. В последние годы в педиатрических кругах особое внимание все в большей степени уделяется значению пищевых волокон и пребиотических компонентов в питании детей и взрослых. Так, установлено, что в состав грудного молока входит около 1% олигосахаридов. В питании детей старшего возраста и взрослого человека преобладающими являются галактоолигосахариды и фруктоолигосахариды растительного происхождения. Пребиотики не перевариваются в желудке и тонкой кишке, но утилизируются кишечной микрофлорой, особенно бифидобактериями. При этом в толстой кишке увеличивается концентрация короткоцепочечных жирных кислот и объем каловых масс. Другими словами, они способствуют нормализации кишечного биоценоза, состава внутренней среды в кишечнике, нормализации процессов переваривания и всасывания, стимулируют кишечную моторику.

Прокинетики в зависимости от конкретной клинической ситуации оказывают симптоматическое или патогенетическое действие. Так, часто используемые домперидон и метоклопрамид вызывают блокаду центральных и периферических допаминовых рецепторов, что предотвращает расслабление гладкой мускулатуры желудка и верхних отделов кишечника, в норме вызываемое допамином. Тем самым повышается тонус сфинктеров пищевода желудка и верхних отделов кишечника, ускоряется их опорожнение за счет усиления холинергических влияний. В то же время, применение метоклопрамида в настоящее время в педиатрической практике крайне нежелательно, т.к. этот препарат обладает серьезными побочными эффектами. Единственной ситуацией, когда метоклопрамид оказывается незаменимым, является экстренное купирование рвоты, т.к. другие прокинетики не выпускаются в инъекционных формах. С другой стороны, домперидон эффективен в большей степени при нарушениях моторики верхних отделов пищеварительного тракта и в меньшей – нижних.

Тримебутин [2-(диметиламино)-2-фенилбутилэфир 3,4,5-триметоксибензойной кислоты] был впервые синтезирован Laboratoires Jouveinal (Франция) в 1969 г. На протяжении многих лет он применялся и применяется в различных странах мира для лечения функциональных нарушений ЖКТ у детей и взрослых.

Регуляция моторики ЖКТ обеспечивается взаимодействием нервных и гуморальных механизмов. На уровне стенки кишечника интрамуральные и вставочные нейроны объединены в сплетения – подслизистое (мейсснеровское) и

межмышечное (ауэрбаховское), состоящие примерно из  $1 \times 10^8$  нервных клеток или 20 000 нейронов на  $1 \text{ см}^2$  поверхности кишечника. Медиаторами энтеральной нервной системы являются ацетилхолин (пре- и постганглионарные парасимпатические нейроны), норадреналин (постганглионарные симпатические нейроны), серотонин (серотонинергические нейроны), дофамин (дофаминергические нейроны), оксид азота (неадренергические нехолинергические нейроны), АТФ (пуринергические нейроны) и энкефалины (энкефалические нейроны). Последние являются лигандами периферических опиатных рецепторов 3 основных типов ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ), расположенных на клетках на всем протяжении ЖКТ, включая гладкие мышцы. Тримебутин является агонистом периферических опиатных рецепторов указанных типов, действуя на всем протяжении ЖКТ. Результатом этого агонизма ко всем 3 типам рецепторов является двойственный (регулирующий) эффект тримебутина на моторику пищеварительного тракта.

Кроме того, он влияет на висцеральную чувствительность ЖКТ, оказывая умеренное анальгетическое действие, в частности, при СРК. В основе этого эффекта лежит влияние препарата на антиноцицептивную систему организма с повышением порога болевой чувствительности, модификации оценки боли, снижению чувствительности рецепторов к медиаторам воспаления. Более того, тримебутин обладает местным обезболивающим действием, которое в 17 раз превышает лидокаин [11, 12].

Тримебутин оказывает влияние и на гуморальную регуляцию моторики ЖКТ, повышая секрецию мотилина и снижая уровень гастрина, глюкагона, панкреатического полипептида, инсулина и вазоактивного кишечного пептида [13].

Фармакологическими эффектами тримебутина являются снижение давления нижнего пищеводного сфинктера, ускорение опорожнения желудка, усиление или торможение перистальтики кишечника в зависимости от ее исходного состояния. Благодаря действию на различные типы опиатных рецепторов, тримебутин восстанавливает нормальную физиологическую активность мускулатуры кишечника, снижая ее в случае повышения и наоборот.

Показаниями к применению тримебутина являются функциональные расстройства моторики ЖКТ, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсические расстройства при гастродуоденальных заболеваниях.

Противопоказания для применения – повышенная чувствительность к компонентам, входящим в состав препарата. В качестве побочных эффектов в редких случаях описаны кожные аллергические реакции.

Тримебутин выпускается в форме таблеток по 200 мг с одной риской и 100 мг с двумя рисками. Детям в возрасте в возрасте 3–5 лет он назначается по 25 мг 3 раза в сутки, в возрасте старше 5 лет – по 50 мг 3 раза в сутки, детям в возрасте 12 лет и взрослым – по 100–200 мг 3 раза в сутки.

При исследовании прокинетики эффектов тримебутина на здоровых добровольцах было показано ускорение эвакуации жидкости из желудка на 19% при пероральном приеме в дозе 200 мг в сутки и модулирующее действие на электрическую активность ЖКТ [14, 15]. Тримебутин эффективно устраняет запор у пациентов, страдающих СРК. По данным J.C.Schang et al., через один месяц терапии три-

мебутином в дозе 300 мг/сут *per os* частота стула увеличилась у 86% пациентов [16]. Тримебутин в дозе 400 мг при внутривенном введении был эффективен при послеоперационном парезе кишечника и сокращал время восстановления моторики кишечника у пациентов, перенесших операцию на брюшной полости [17]. Препарат нормализует моторику желудка при неязвенной диспепсии, язвенной болезни, более эффективно устраняет симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни по сравнению с монотерапией ингибиторами протонной помпы [18, 19]. При этом он не изменяет спонтанную секрецию кислоты желудочного сока или секрецию, стимулированную пентагастрином [20].

При СРК с диареей тримебутин устраняет повышенную моторику кишечника, ускоряет транзит по кишечнику в случаях запора, снижает висцеральную гиперчувствительность, оказывает спазмолитический эффект [21, 22].

В двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании, в которое вошли 38 пациентов с СРК, получавших тримебутин в дозе 200 мг 3 раза в день в течение 1 месяца, было показано достоверное снижение болевого синдрома [23]. Высокая эффективность тримебутина была показана во многих других исследованиях [24].

Накоплен определенный опыт применения тримебутина в детской практике. Так, в открытом исследовании С. Dupont et al. был показан достоверный положительный эффект его применения у детей с функциональными нарушениями ЖКТ [25].

Целью нашего исследования было изучить влияние препарата тримебутин на электрическую активность различных отделов ЖКТ при функциональных нарушениях в детском возрасте.

Препарат тримебутин применялся нами в составе комплексной терапии у 23 детей (средний возраст – 10,6 лет) с функциональными нарушениями органов пищеварения в отделении гастроэнтерологии Российской детской клинической больницы. Препарат назначался в дозе 50 мг 3 раза в день. Досрочно из исследования вышли 2 пациента: первый – в связи с развитием кожной аллергической реакции,

второй – в связи с преждевременной выпиской из отделения. Таким образом, в окончательный анализ был включен 21 ребенок.

В исследование вошли дети с нарушениями моторики органов пищеварения, нарушениями стула в виде его учащения или урежения (запоры или склонность к запорам). Во всех случаях причина нарушения моторики ЖКТ обуславливались функциональными причинами. Помимо клинического наблюдения, всем детям проводилась периферическая электрогастроэнтеромиография.

Клиническое улучшение различной степени выраженности на фоне применения препарата тримебутин наблюдалось во всех случаях. Особый интерес представляет анализ данных электрогастроэнтерографии, основные результаты которого представлены ниже.

В зависимости от исходных значений электромиографических показателей на фоне приема препарата тримебутин наблюдалось их увеличение или снижение, что однозначно подтверждает его модулирующее влияние на моторную активность ЖКТ. На рис. 1 показаны динамика показателей относительной мощности (Pi/Ps), отражающей миогенную активность, и коэффициент ритмичности, отражающий активность водителей ритма. Результаты анализа частоты циклов электрической активности в минуту оказались не информативными и в дальнейшем анализе не рассматриваются.

Стимулированная пищей моторика изменялась под влиянием тримебутина следующим образом (рис. 2). Препарат оказывал разнонаправленное воздействие в зависимости от исходной активности, повышая или понижая ее, влияя на все отделы ЖКТ. При этом влияние препарата распространялось как на пейсмекерную активность кишечника, так и на ее миогенную составляющую.

Данные проведенного исследования подтверждают модулирующий эффект препарата тримебутин на моторику ЖКТ у детей с функциональными нарушениями. Анализ электромиографических данных показал, что препарат тримебутин

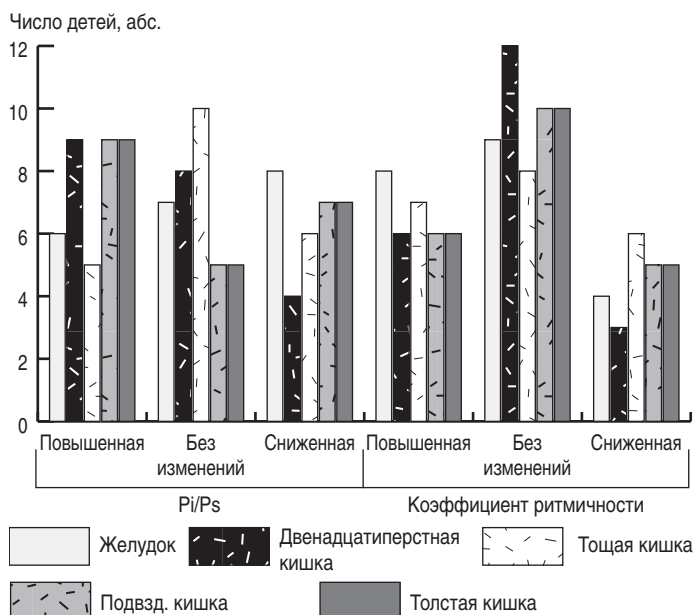


Рис. 1. Динамика базальных электромиографических показателей в различных отделах ЖКТ (n = 21).

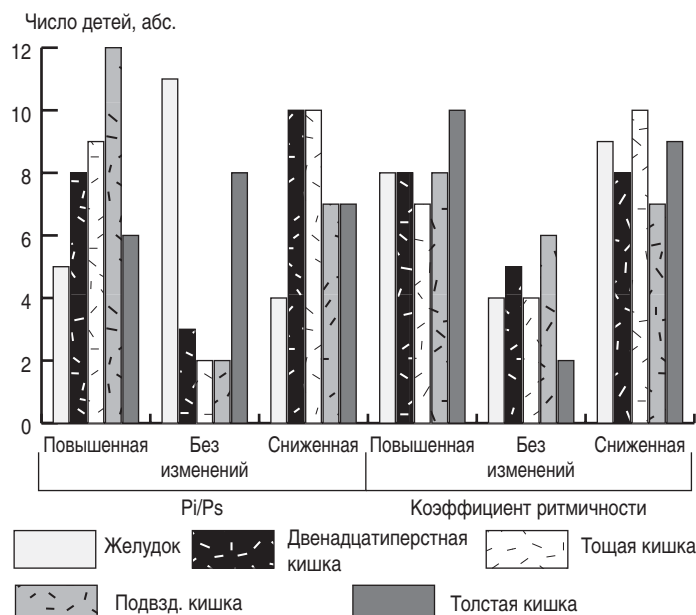


Рис. 2. Эффект приема препарата тримебутин на стимулированную моторную активность в различных отделах ЖКТ (n = 21).

влияет как на генерацию ритма (и, видимо, в большей степени именно на это звено), так и непосредственно на сократительную активность миоцитов кишечника.

Для уточнения полученных первичных данных необходимо дальнейшее исследование на более значительном контингенте пациентов.

В тех случаях, когда помимо нарушений пропульсивной активности имеет место спазм сфинктеров, то наряду с прокинетиками показано назначение спазмолитиков. В качестве слабительных средств при запорах у детей наиболее целесообразно применение препаратов лактулозы и макроголя (для детей в возрасте старше 6 мес), а у детей старше 12 лет – также препаратов, полученных из оболочки семян подорожника овального.

Третья задача при лечении функциональных расстройств моторики – коррекция вторичных нарушений, возникших на фоне дискинезии пищеварительного тракта. Нарушения моторики (как замедление, так и ускорение) приводят к нарушению нормальных процессов переваривания и всасывания и изменению состава внутренней среды кишки. Изменение состава внутренней среды в кишке отражается на составе микрофлоры с развитием дисбактериоза, а также усугубляет уже имеющиеся нарушения пищеварительных процессов, в частности, вследствие изменения pH кишечного содержимого. В дальнейшем возможно повреждение эпителия, развитие воспалительного процесса, знаменующего переход от функциональных нарушений к заболеванию с вполне определенным морфологическим субстратом. Таким образом, с одной стороны, для коррекции нарушенной моторики целесообразно использование препаратов, обладающих пребиотической активностью (в т.ч. лактулоза, диоктаэдрический смектит), а с другой стороны – в комплекс лечения функциональных нарушений пищеварительного тракта, при необходимости, должны включаться препараты панкреатических ферментов, пре- и пробиотики.

В целом, определение состава терапии должно быть строго индивидуальным, учитывающим патогенетические особенности процесса у конкретного пациента с обязательной коррекцией первопричины функциональных расстройств органов пищеварения.

## Литература

1. Scott R.B. Recurrent abdominal pain during childhood. *Can.Fam.Physician.* 1994; 40: 539–47.
2. Farfan Flores G., Sanchez G., Tello R., Villanueva G. Estudio clinico y etiologico de 90 casos de diarrea cronica. *Rev.Gastroenterol.Peru* 1993; 13(1): 28–36.
3. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis, Pathophysiology, and treatment. A Multinational Consensus. Little, brown and Company. Boston/New York/Toronto/London. 1994; 370.
4. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. Douglas A. Drossman (Editor). Degnon Associates, Inc.; 3 edition. 2006; 1048.
5. Fleisher D.R. Functional vomiting disorders in infancy: innocent vomiting, nervous vomiting, and infant rumination syndrome. *J Pediatr.* 1994; 125; 6(2): 84–94.
6. Franchini F. Brizzi. Il pediatra ed il bambino con malattia psicosomatica: alcune riflessioni. *Pediatr.Med.Chir.* 1994; 16(2): 155–7.
7. Kohutis E.A. Psychological aspects of irritable bowel syndrome. *N. J Med.* 1994; 91(1): 30–2.

8. Lydiard R.B., Greenwald S., Weissman M.M., Johnson J. Panic disorder and gastrointestinal symptoms: findings from the NIMH. Epidemiologic Catchment Area project. *Am. J Psychiatry* 1994; 151(1): 64–70.
9. Staiono A., Del Giudice E. Colonic transit and anorectal manometry in children with severe brain damage. *Pediatrics* 1994; 94(2) Pt 1: 169–73.
10. Clouse R.E., Lustman P.J., Geisman R.A., Alpers D.H. Antidepressant therapy in 138 patients with irritable bowel syndrome: a five-year clinical experience. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1994; 8(4): 409–16.
11. Schang J.C., Devroede G., Pilote M. Effects of trimebutine on colonic function in patients with chronic idiopathic constipation: evidence for the need of a physiologic rather than clinical selection. *Dis Colon Rectum* 1993; 36(4): 330–6.
12. Roman F.J., Lanet S., Hamon J., et al. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 289(3): 1391–7.
13. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res.* 1997; 25(5): 225–46.
14. Taniyama K., Sano I., Nakayama S., et al. Dual effect of trimebutine on contractility of the guinea pig ileum via the opioid receptors. *Gastroenterology* 1991; 101(6): 1387–579.
15. Grandjouan S., Chaussade S., Couturier D., et al. A comparison of metoclopramide and trimebutine on small bowel motility in humans. *Aliment Pharmacol Ther.* 1989; 3(4): 387–93.
16. Schang J.C., Muller J., Rico E., Grenier J.F. Accelerator effects of Debridat (trimebutine) on duodenal transit. *Med Chir Dig.* 1982; 11(5): 371–4.
17. Walters J.M., Crean P., McCarthy C.F. Trimebutine, a new antispasmodic in the treatment of dyspepsia. *Ir Med J* 1980; 73(10): 380–1.
18. Kamiya T., Nagao T., Andou T., et al. Effects of trimebutine maleate on gastric motility in patients with gastric ulcer. *J Gastroenterol.* 1998; 33(6): 823–7.
19. Kountouras J. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(43): 193–7.
20. Danne O., Berard H., Chaussade S., et al. Maleate de trimebutine et secretion gastrique chez l homme sain (Abstract). *Gastroenterol Clin Biol.* 1987; 11: 267A.
21. Kountouras J. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(43): 193–7.
22. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J of Internation. Medical Res.* 1997; 25(5): 225–46.
23. Lutteck K. A Trial of Trimebutine in spastic colon. *J Int. Med. Res.* 1978; 6: 86–8.
24. Grenier J.F., Vaxman F. Activite de la trimebutine dans la colopatie fonctionnelle. Essai clinique multicentrique. *Es Medicine.* 1986; 6: 169–72.
25. Dupont C. Effect du Trimebutine dans les colopathies fonctionnelles de l'enfant. *Medicine Enfance* 1982; 2. P.6.

## Информация о соавторах:

Гасилина Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник кафедры госпитальной педиатрии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117513, Москва, Ленинский проспект, 117  
Телефон: (495) 936-9474

Коваленко Анжелика Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета им.Н.И.Пирогова  
Адрес: 117513, Москва, Ленинский проспект, 117  
Телефон: (495) 936-9474

Карпина Лариса Михайловна, заведующая отделением гастроэнтерологии Российской детской клинической больницы Минздрава России  
Адрес: 117513, Москва, Ленинский проспект, 117  
Телефон: (495) 936-9138