



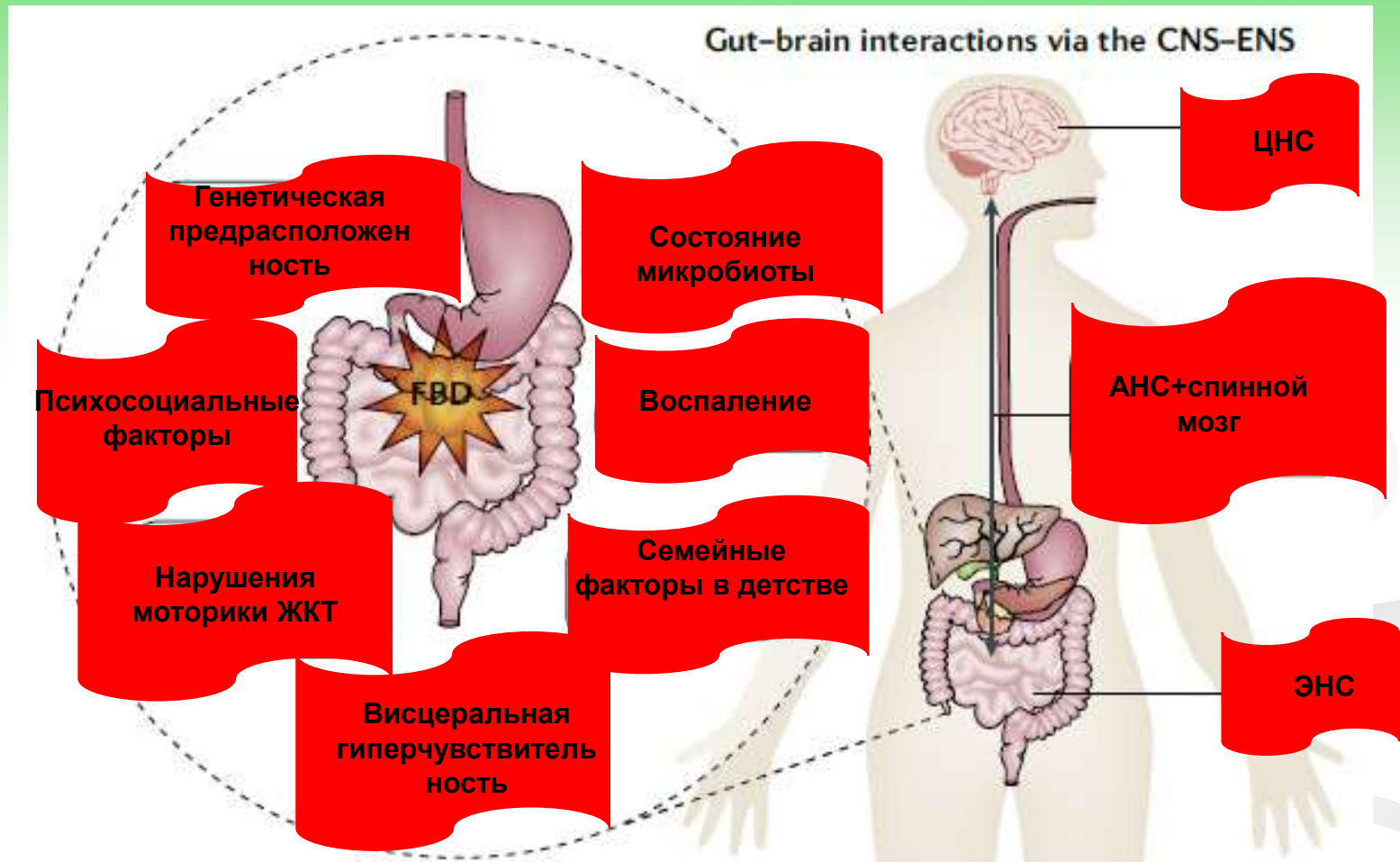
**Кафедра пропедевтики внутренних болезней и
гастроэнтерологии**
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ
(зав. каф. академик РАН проф. И.В. Маев)

Ошибки ведения пациентов с СРК



Казюлин А.Н.
академик РАЕН, д.м.н., профессор
2018

Ось «головной мозг - ЖКТ»



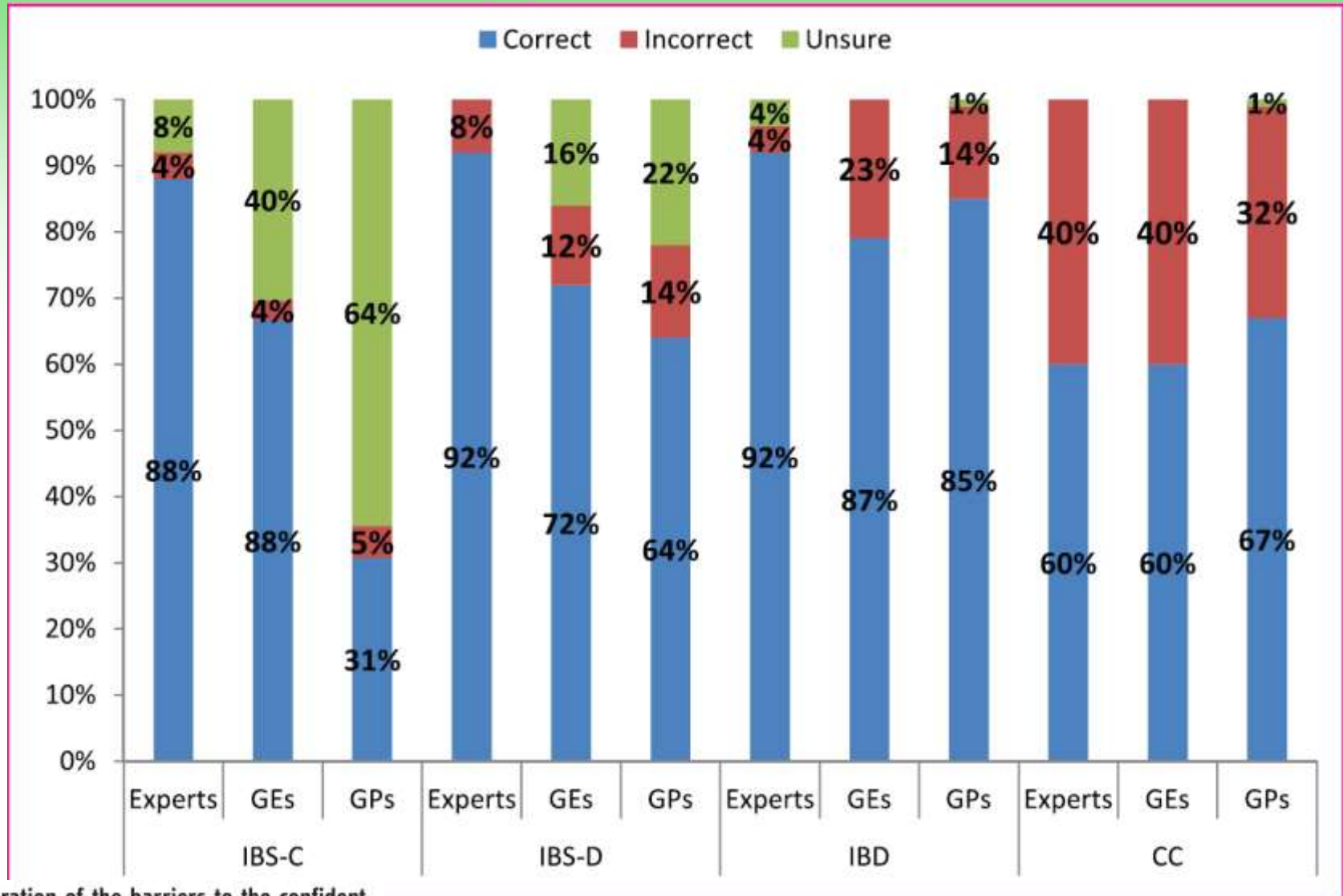
NATURE REVIEWS | GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY

VOLUME 15 | OCTOBER 2018 | 597

Magnus Simrén^{1,2*} and Jan Tack³

New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders

Ошибки диагностики СРК



An exploration of the barriers to the confident diagnosis of irritable bowel syndrome: A survey among general practitioners, gastroenterologists and experts in five European countries

United European Gastroenterology Journal
2015, Vol. 3(1) 39-52

ОШИБКА 1

Использование в определении СРК критериев Римского консенсуса III.



Отличия в определении

1. Согласно РК III у пациентов, у которых отмечались длительные периоды, когда форма кала оставалась неизменной, диагностировали неклассифицируемую форму СРК. В РК IV предложено при определении подтипа СРК учитывать только эпизоды изменения формы кала. Таким образом, группа лиц с неклассифицируемой формой СРК должна существенно уменьшиться, что позволит более индивидуализированно подходить к выбору фармакотерапии заболевания.

Отличия в определении

2. В РК III под термином «дискомфорт» подразумевали менее «яркую» симптоматику по сравнению с обозначаемой термином «абдоминальная боль». Однако его практическая интерпретация широко варьировала в зависимости от уровня медицинской грамотности и межкультуральных особенностей населения. В связи с этим в РК IV в качестве ключевого диагностического критерия СРК в совокупности с изменением консистенции кала и кратности дефекации было оставлено только определение «абдоминальная боль».

3. В новой дефиниции СРК в редакции РК IV пересмотрена также частота появления абдоминальной боли (ранее она составляла 3 дня в месяц, теперь — 1 раз в неделю в течение последних 3 мес)

Определение СРК (Рим IV)

Gastroenterology 2016;150:1469–1490

Design of Treatment Trials for Functional Gastrointestinal Disorders



E. Jan Irvine,^{1,2,*} Jan Tack,^{3,*} Michael D. Crowell,⁴ Kok Ann Gwee,⁵ Meiyun Ke,⁶ Max J. Schmulson,⁷ William E. Whitehead,⁸ and Brennan Spiegel⁹

¹Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ²Li Ka Shing Knowledge Institute and Department of Medicine, St Michael's Hospital, Toronto, Canada; ³Departments of Clinical and Experimental Medicine and Gastroenterology, Translational Research Center for Gastrointestinal Disorders, University Hospital KU Leuven, Leuven, Belgium; ⁴Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona; ⁵Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore; ⁶Peking Union Medical College Hospital, Center of FGID and MGID, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China; ⁷Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad, Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Hospital General de México, Mexico City, Mexico; ⁸University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina; and ⁹Cedars-Sinai Health System, Cedars-Sinai Center for Outcomes Research and Education, Los Angeles, California

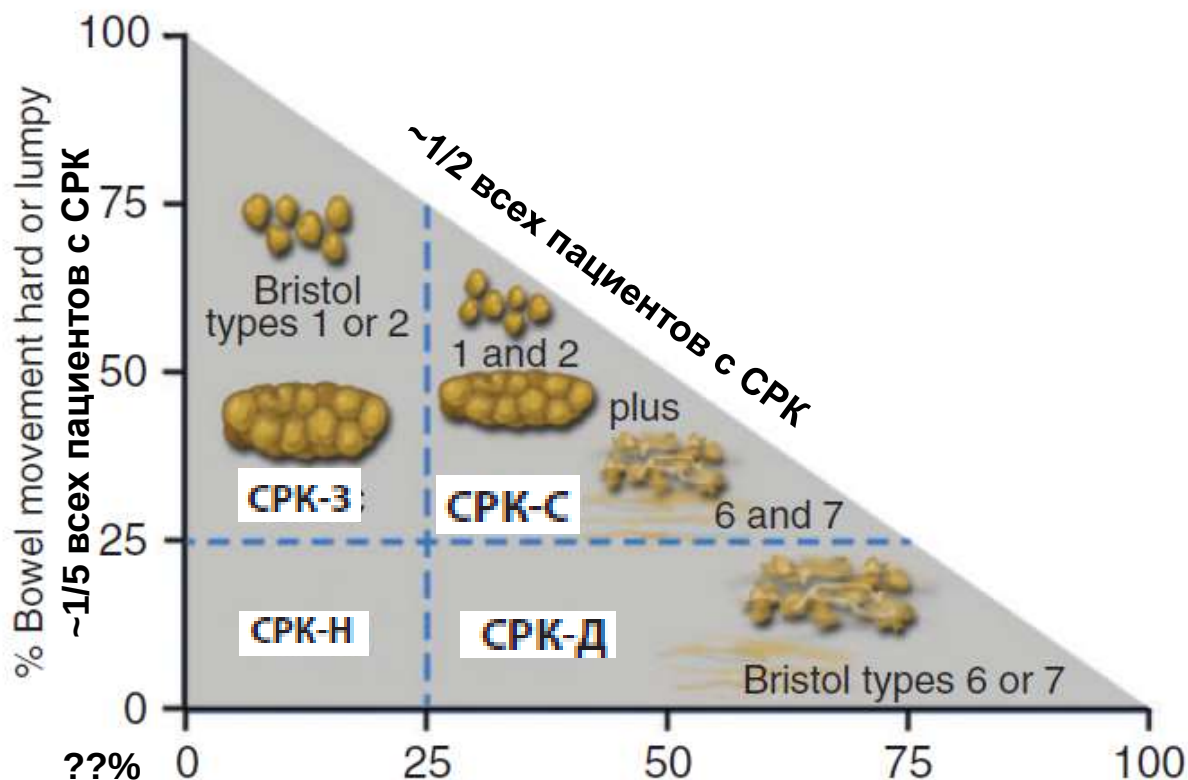
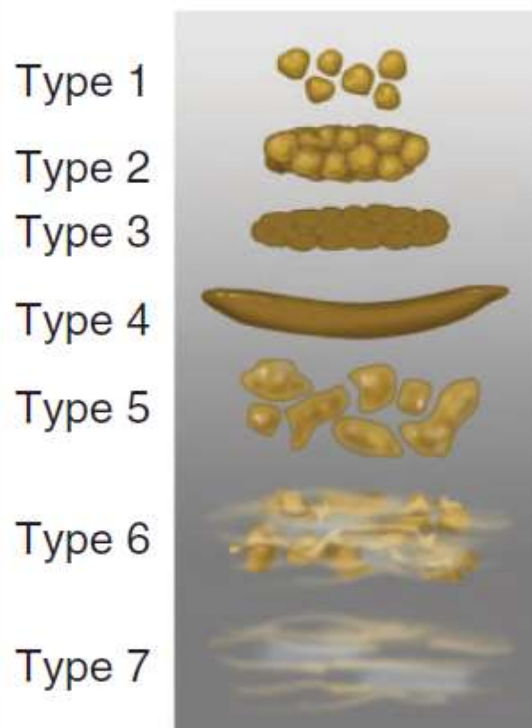
Рецидивирующая абдоминальная боль, в среднем, как минимум 1 день в неделю за последние 3 месяца, ассоциированная с 2 и более следующими симптомами:

- связанная с дефекацией
- ассоциированная с изменением частоты стула
- ассоциированная с изменением формы стула

Критерии валидны при условии их наличия в течение последних 3 мес. с началом симптомов не менее 6 мес. назад!

Классификация

- Based only on days with abnormal bowel habits
- At least 4 days of abnormal bowel habits/month
- Off medications used to treat bowel habit abnormalities



Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice

Paul Moayyedi¹, Fermín Mearin², Fernando Azpiroz³, Viola Andresen⁴, Giovanni Barbara⁵, Maura Corsetti⁶, Anton Emmanuel⁷, A Pali S Hungin⁸, Peter Layer⁴, Vincenzo Stanghellini⁵, Peter Whorwell⁹, Frank Zerbib¹⁰ and Jan Tack¹¹

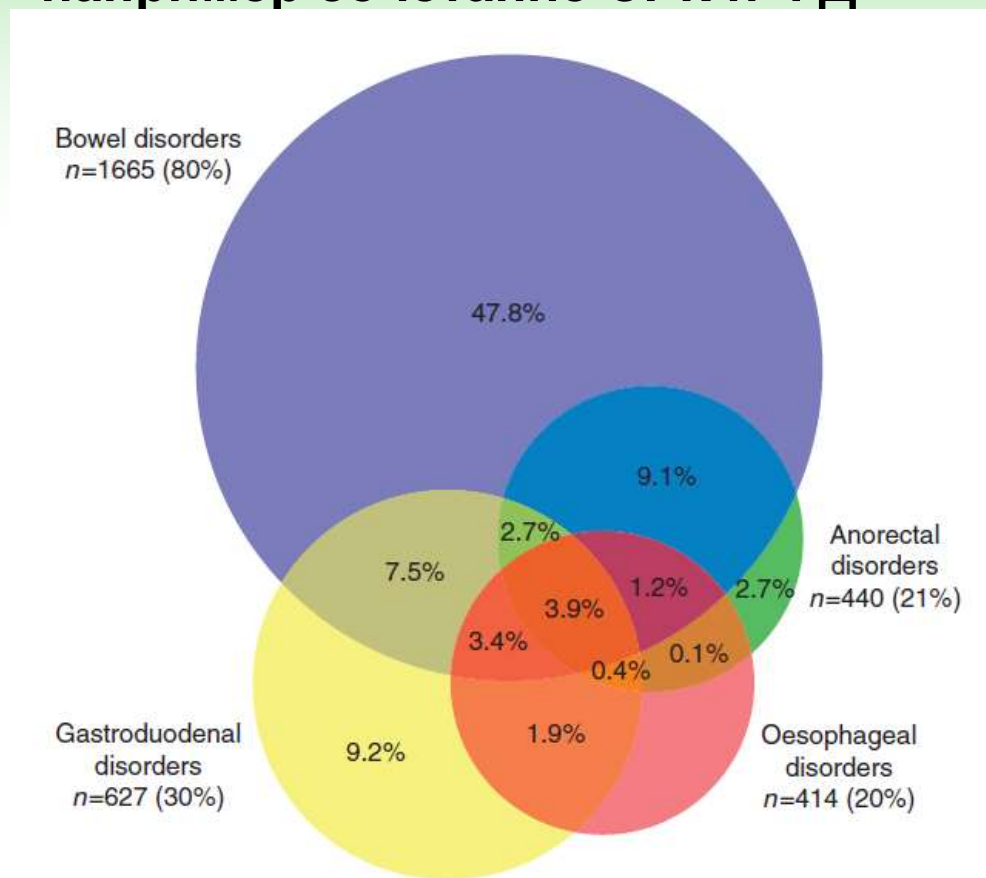
United European Gastroenterology Journal
2017, Vol. 5(6) 773–788

ОШИБКА 2

Отсутствие информации у врача или игнорирование им возможности синдрома перекреста функциональных заболеваний.



В «Римских критериях IV» официальное признание получил синдром перекреста функциональных нарушений (overlap syndrome) – возможность наличия у пациента одновременно нескольких функциональных нарушений и переход их из одной формы в другую, например сочетание СРК и ФД



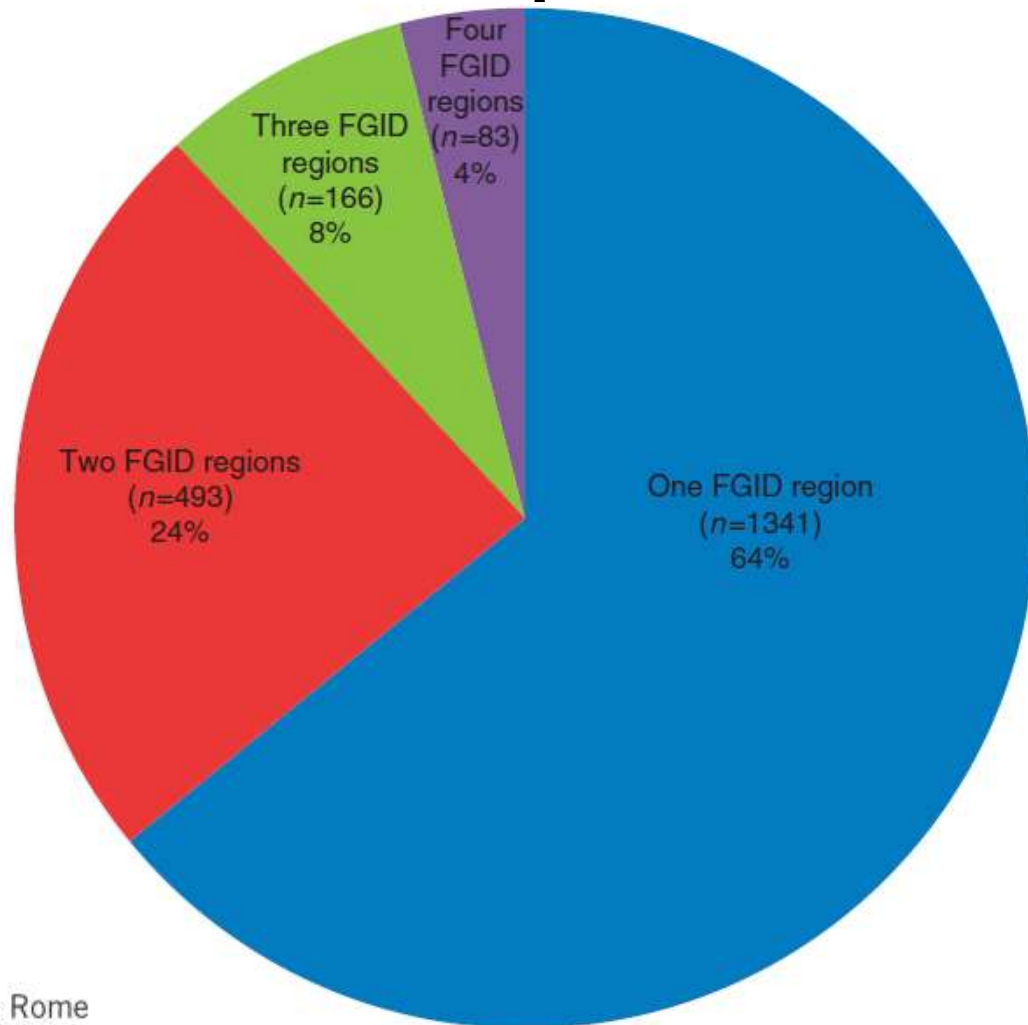
The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Somatization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries

Am J Gastroenterol advance online publication, 14 November 2017;

Imran Aziz, MBChB, MD¹, Olafur S. Palsson, PsyD², Hans Törnblom, MD, PhD¹, Ami D. Sperber, MD, MSPH¹, William E. Whitehead, PhD² and Magnus Simrén, MD, PhD^{1,2}

Частота сочетания различных форм функциональных нарушений у 2083 лиц с ФЗ органов пищеварения

Средняя частота различных форм у 1 больного была 1,5

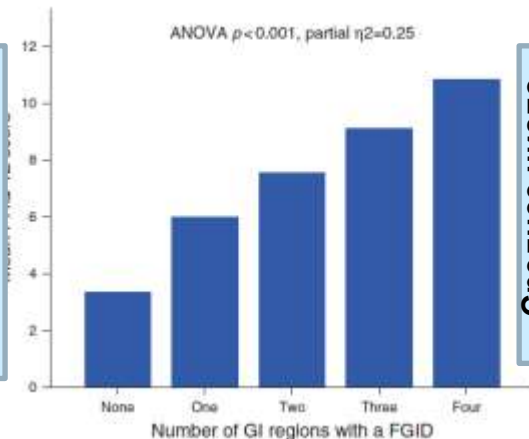


The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Somatization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries

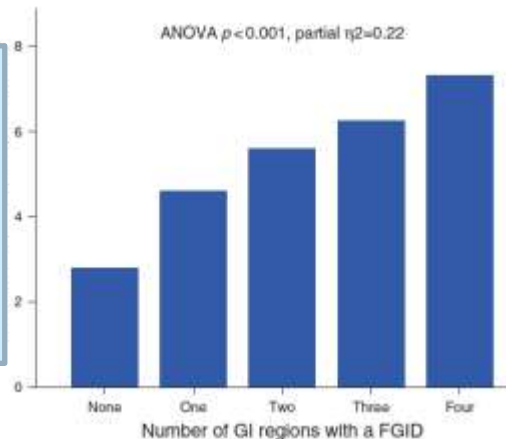
Am J Gastroenterol advance online publication, 14 November 2017;

Imran Aziz, MBChB, MD¹, Olafur S. Palsson, PsyD², Hans Törnblom, MD, PhD¹, Ami D. Sperber, MD, MSPH¹, William E. Whitehead, PhD² and Magnus Simrén, MD, PhD^{1,2}

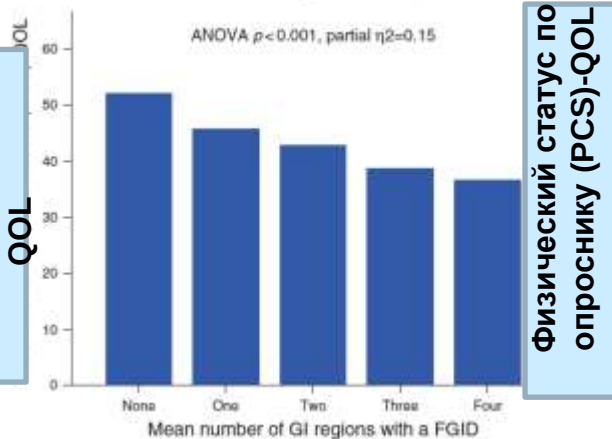
Состояние по
опроснику RHQ 12



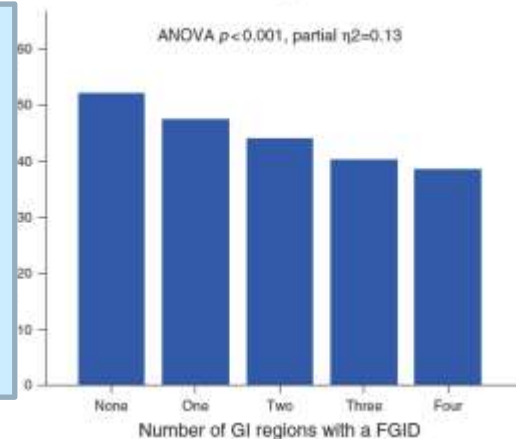
Среднее число
сомат. симптомов



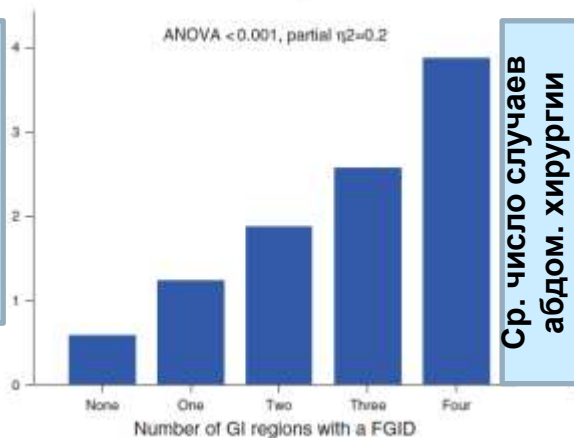
Психологический
статус по
опроснику (MCS)-
QOL



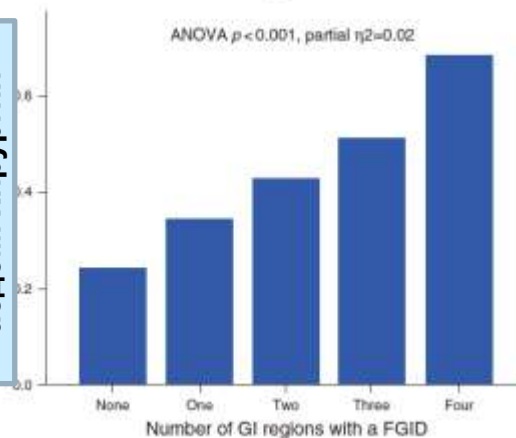
Физический статус по
опроснику (PCS)-QOL



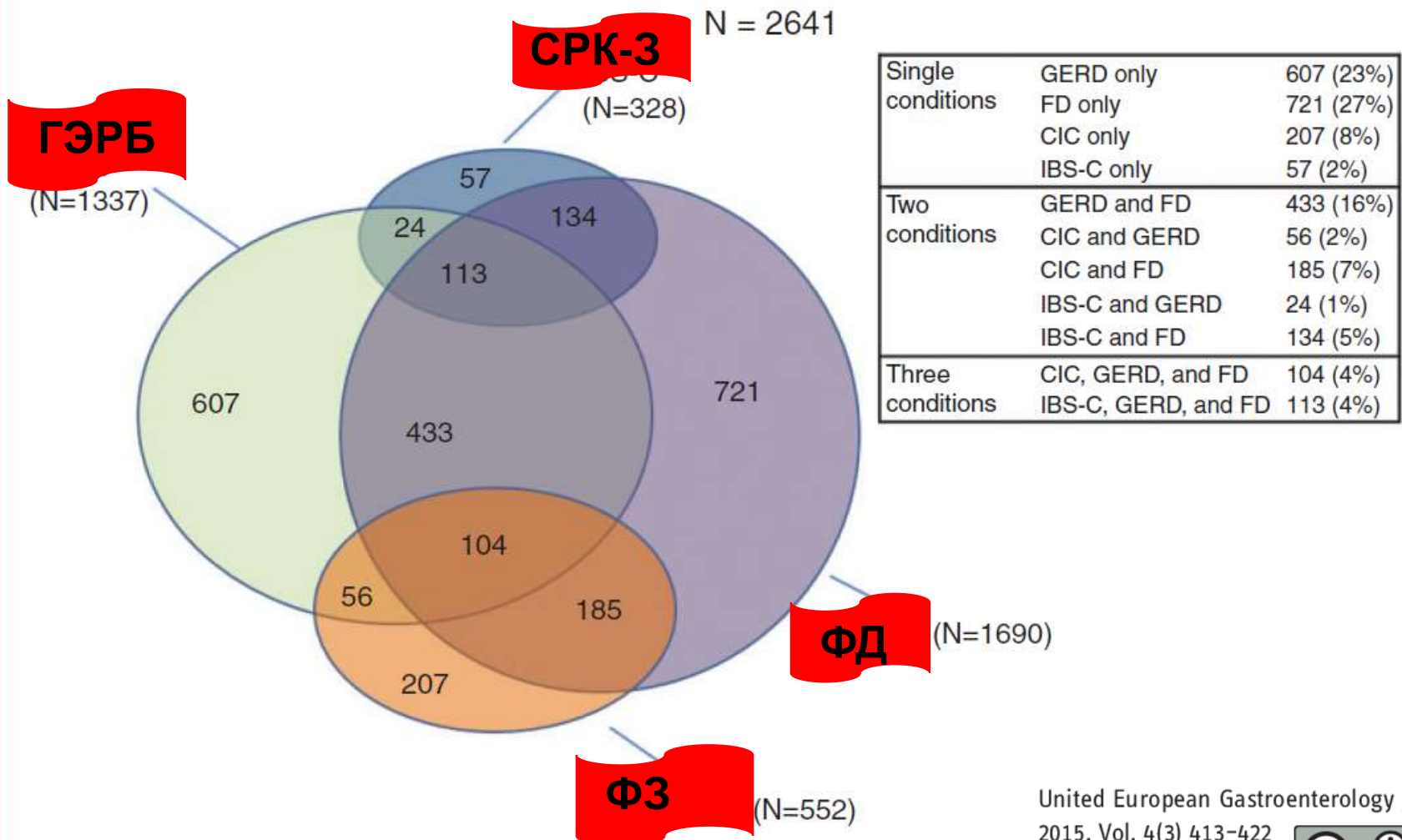
Среднее кол-во
принимаемых
препаратов



Ср. число случаев
абдом. хирургии



Функциональные расстройства ЖКТ, коморбидность



Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US population

Nimish Vakil¹, Margie Stelwag², Elizabeth P Shea² and Steve Miller³

United European Gastroenterology Journal
2015, Vol. 4(3) 413–422

© Author(s) 2015

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/2050640615600114

ueg.sagepub.com



Количество дней в году с симптоматикой ФН

Цвета изображают силовое ранжирование частот относительно медианы для каждого симптома

Lowest		median		highest
--------	--	--------	--	---------

	SINGLE CONDITIONS				TWO CONDITIONS					THREE CONDITIONS	
	GERD ONLY	FD ONLY	CIC ONLY	IBS-C ONLY	FD & GERD	CIC & GERD	CIC & FD	IBS-C & GERD	IBS-C & FD	CIC & FD & GERD	IBS-C & FD & GERD
N (total = 2641)	607	721	207	57	433	56	185	24	134	104	113
Gas pain	59.3	72.4	46.7	79.9	122.9 ^a	66.7	85.0	111.8	116.0	146.0 ^b	193.2 ^{b,c,d}
Abdominal pain	31.2	57.4	19.4	56.9	90.4 ^a	38.0	72.5	86.3	95.9	133.4 ^{b,f}	149.2 ^{b,c}
Abdominal discomfort	34.8	70.3	34.4	59.6	106.5 ^a	43.7	88.1	113.1	120.3 ^a	144.4 ^{b,g}	167.5 ^{b,f}
Stomach cramping	25.7	49.6	19.1	42.4	79 ^a	37.2	60.2	86.9	82.5	100.3 ^b	124.6 ^{b,f}
Bloating	37.9	65.1	34.7	82.7	105.8 ^a	52.2	88.5	123.9	135.4 ^a	129.1 ^e	194.9 ^{b,d,f}
Constipation	24.1	37.4	96.9	139.0	65.6 ^a	117.0	110.4	137.5	164.2	145.8 ^e	192.2 ^{b,d,g}
Straining during BM	33.6	44.4	92.7	111.8	71.6 ^a	119.7	113.6	137.8	122.5	141.5 ^e	161.0 ^b
Hard/lumpy stool	25.8	34	81.2	108.6	56.2 ^a	118.7	88.4	153.5	114.7	139.4 ^e	150.8 ^b
Pellet-like stools	17.9	22.5	48.5	79.4	42.3 ^a	76.4	56.6	105.5	61.6	70.9	91.6
Inability to have BM	11.7	24	43.3	74.9	33.6	44.2	73.6 ^a	77.0	98.8	87.4 ^e	117.5 ^{b,f}
Rectal pain during BM	11.3	21	33.7	41.0	44.6 ^a	46.0	55.1	69.2	62.8	67.4 ^e	99.2 ^{b,d,f}
Incomplete evacuation	26.7	40.3	65.4	73.7	65.6 ^a	57.8	87.6	106.7	104.8	110.3 ^e	132.6 ^{b,f}
Diarrhea	30.7	50.6	9.3	5.1	70.9 ^a	21.5	19.4	11.4	16.3	46.0	36.0
BM Urgency	35.1	52.0	20.3	25.5	82.2 ^a	28.6	47.1	42.9	61.2	74.5	86.5 ^b
Heartburn/ acid reflux	155.3	28.9	22.4	15.4	175.0 ^a	160.1	31.9	163.1	26.5	169.5	188.8 ^b
Postprandial distress	16.4	53.5	5.1	17.6	93.5 ^a	11.1	65.9	26.3	89.2 ^a	88.8 ^b	121.0 ^b

Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US population

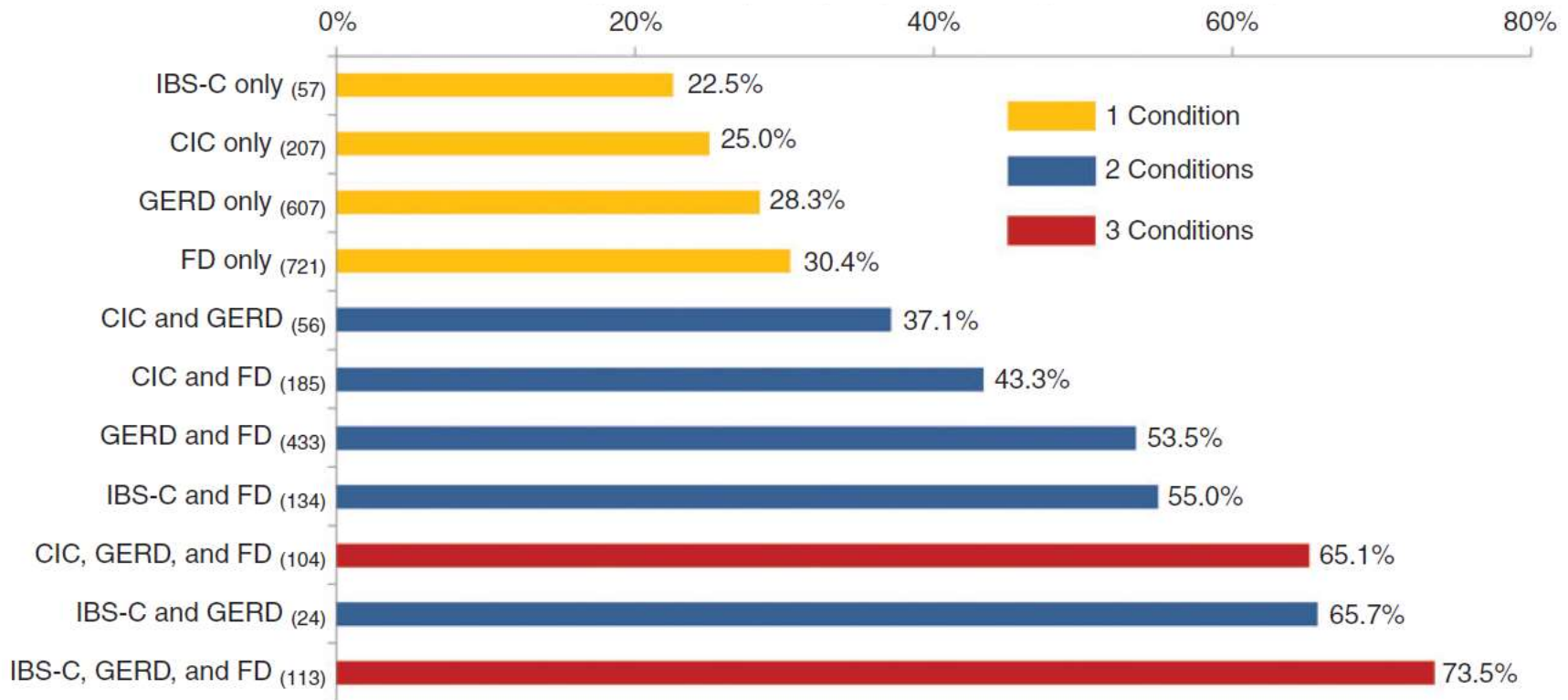
Nimish Vakil¹, Margie Stelwagon², Elizabeth P Shea² and Steve Miller³

United European Gastroenterology Journal
2015, Vol. 4(3) 413-422
© Author(s) 2015
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2050640615600114
ueg.sagepub.com



Выраженность симптомов при перекресте

% больных в подгруппе, сообщивших об очень большой или экстремальной выраженности симптома



Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US population

Nimish Vakil¹, Margie Stelwagon², Elizabeth P Shea² and Steve Miller³

United European Gastroenterology Journal
2015, Vol. 4(3) 413-422

© Author(s) 2015

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

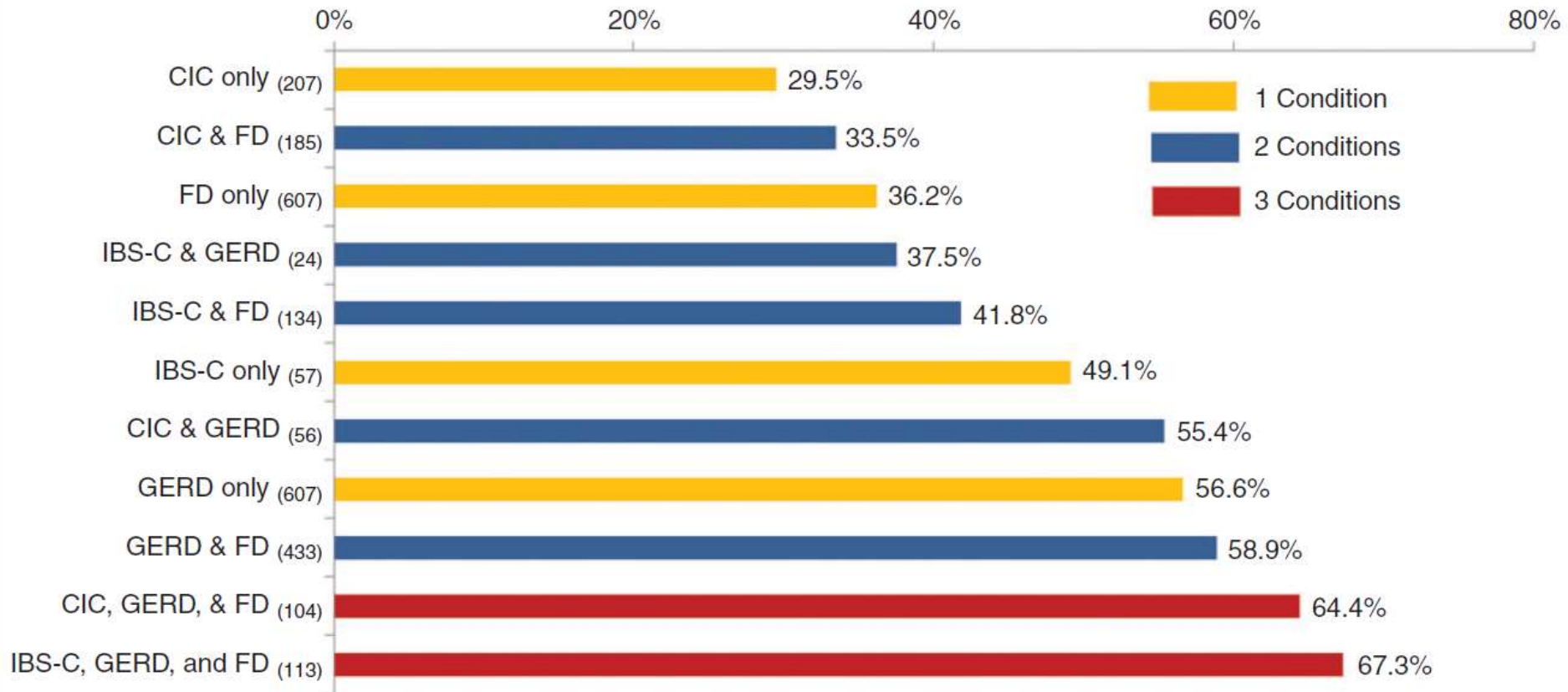
DOI: 10.1177/2050640615600114

ueg.sagepub.com



Обращаемость больных с ФН

% больных в субгруппе, обратившихся к врачу по поводу ГИ симптомов



Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US population

Nimish Vakil¹, Margie Stelwagon², Elizabeth P Shea² and Steve Miller³

United European Gastroenterology Journal
2015, Vol. 4(3) 413-422

© Author(s) 2015

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/2050640615600114

ueg.sagepub.com



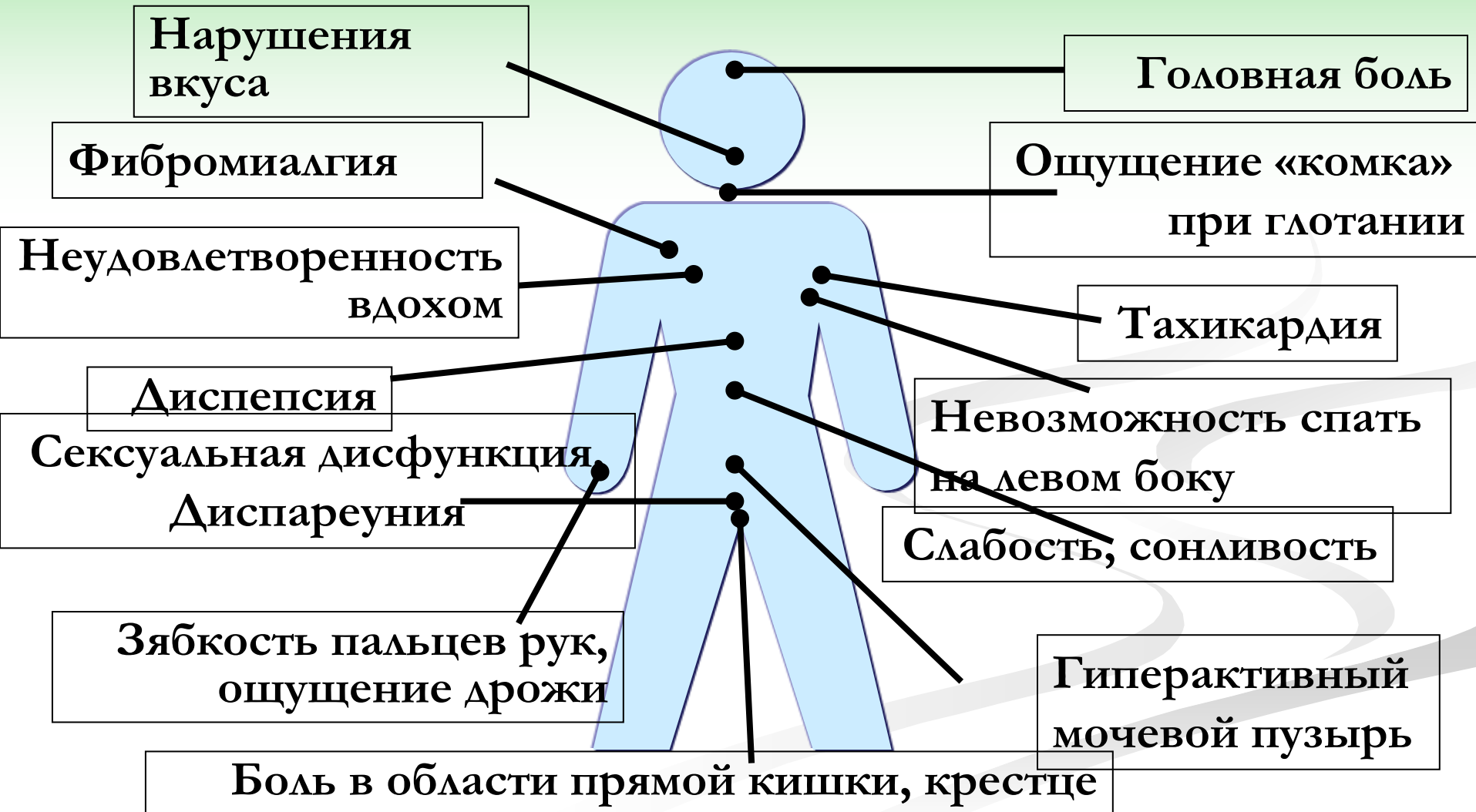
ОШИБКА 3

Отсутствие информации у врача или игнорирование им возможности связи СРК с функциональными заболеваниями других органов и систем и органической патологией.



СРК - экстракишечные симптомы

Имеются независимо от психологического статуса



СРК - экстракишечные СИМПТОМЫ



Первичная обращаемость



«От того к какому специалисту попадёт на первичный прием пациент с СРК, будет зависеть в целом исход его лечения».

Председатель Римского комитета по изучению функциональной патологии ЖКТ профессор D. A. Drossman

ОШИБКА 4

**Неинформирование пациента о высокой
возможности наличия у него СРК.**



Наличие критериев СРК связано с очень высокой вероятностью того, что исследования приведут к нормальным результатам, **поэтому важно информировать об этом пациентов заранее и когда результаты исследований оказываются нормальными, диагноз будет очевидным для пациента.** Если ранее пациент не был проинформирован, с учетом психо-эмоционального статуса пациентов с СРК, отрицательный результат исследования может привести к требованию дальнейших исследований, что очень часто можно наблюдать при сборе анамнеза у многих пациентов с СРК, с учетом большого риска развития канцерофобии.

Spiller R. Mistakes in irritable bowel syndrome and how to avoid them. *UEG Education* 2016; 16; 31–33.

Маев И.В., Черемушкин С.В., Самсонов А.А., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Синдром раздраженного кишечника (Алгоритм диагностики и лечебной тактики) // Пособие для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов (под ред. профессора И.В. Маева). – ГОУ ВУНМЦМЗ и СР РФ. – 2006. – 32 с.



АЛЬТЕРНАТИВА



ОШИБКА 5

**Интерпретация болезни Крона как проявление
СРК.**



Большое исследование, проведенное в Канаде продемонстрировало, что 8,6% пациентов с критериями Рима III СРК, повторно обратившиеся за медицинской помощью имели БК.

ALEXANDER C. FORD, PREMYSL BERCIK, DAVID G. MORGAN, CAROLINA BOLINO, MARIA INES PINTOS-SANCHEZ, and PAUL MOAYYEDI .Validation of the Rome III Criteria for the Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome in Secondary Care. GASTROENTEROLOGY 2013;145:1262–1270

Многие больные с БК в течение многих лет не имеют ключевых признаков ВЗК, а симптоматика соответствует СРК

T BURGMANN, I CLARA, L GRAFF et al, The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: Prolonged Symptoms Before Diagnosis—How Much Is Irritable Bowel Syndrome? CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2006;4:614–620

ОШИБКА 6

**Переоценка роли уровня фекального
кальпротектина в дифференциальном
диагнозе ФЗК и ВЗК**



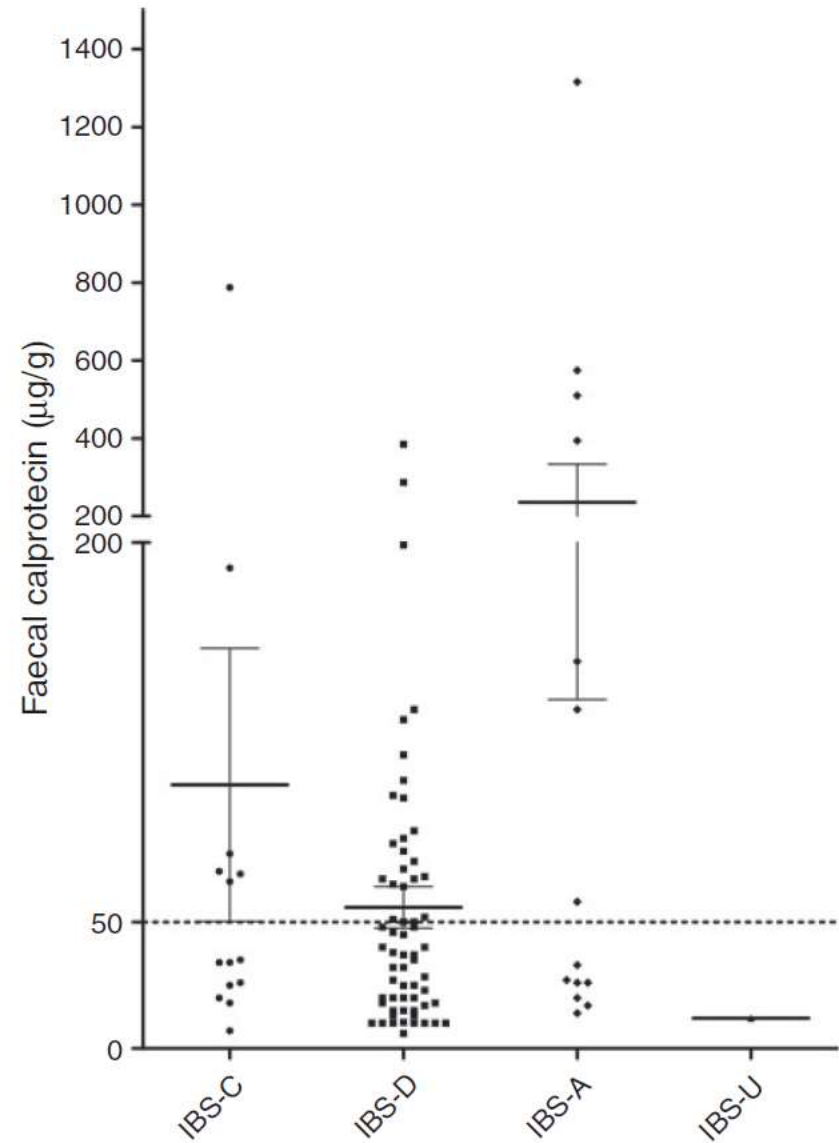
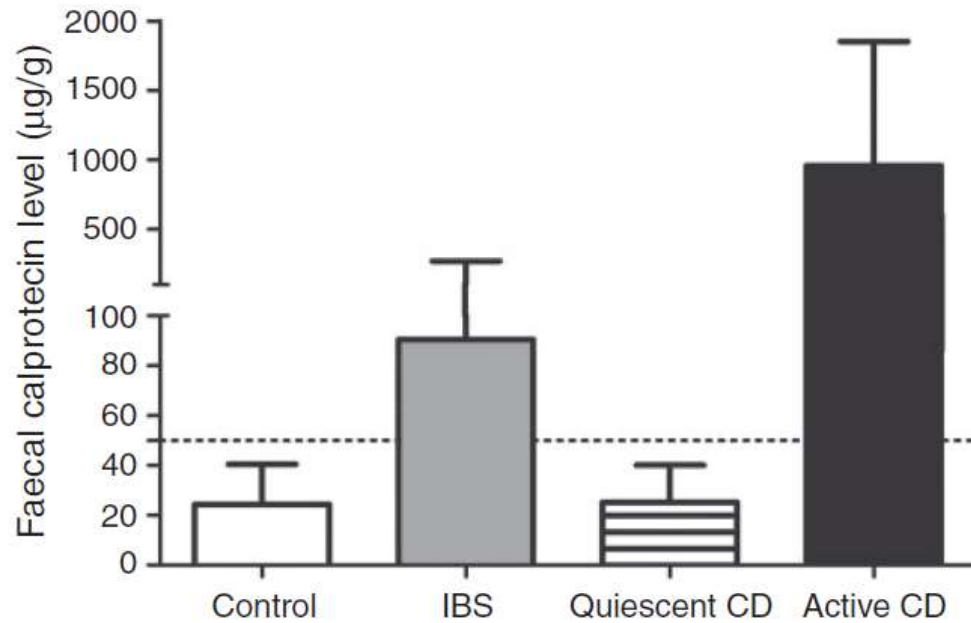
Имеются данные, что фекальный кальпротектин обладает высокой чувствительностью и специфичностью для ВЗК. JEREMY A. TIBBLE, GUDMUNDUR SIGTHORSSON, RUSSELL FOSTER, IAN FORGACS and INGVAR BJARNASON Use of Surrogate Markers of Inflammation and Rome Criteria to Distinguish Organic From Nonorganic Intestinal Disease. GASTROENTEROLOGY 2002;123:450–460

Table 5. Variable Parameters in the IBS (Nonorganic) and Organic Disease Diagnostic Groups

Parameters	Calprotectin ^a (mg/L)	Permeability ratio ^a	ESR ^a (mm/h)	CRP ^a (mg/L)	Hemoglobin ^a	Age ^a (y)	Rome criteria (no. positive/ no. negative)
IBS (nonorganic) (n = 339)	4 ^b (0.5–50)	0.028 ^c (0.005–0.216)	7 ^c (1–86)	3 ^c (0.3–63)	13.3 ^c (7.9–17.4)	38 (13–90)	240/99
Organic disease (n = 263)	50 ^b (0.5–12,800)	0.056 ^c (0.012–0.83)	14 ^c (1–94)	5 ^c (0.3–200)	12.7 ^c (7.1–18.1)	42 (16–88)	39/224

^aValues expressed as median (range). Permeability values in the organic disease group are for patients with small intestinal disease only (n = 129) because the permeability ratio is only applicable to small bowel disease.
Values differ significantly (^b*P* < 0.0001, ^c*P* < 0.01; Mann–Whitney *U* test) between groups.

Изменения уровня фекального кальпротектина при СРК (n=93)



Does calprotectin level identify a subgroup among patients suffering from irritable bowel syndrome? Results of a prospective study

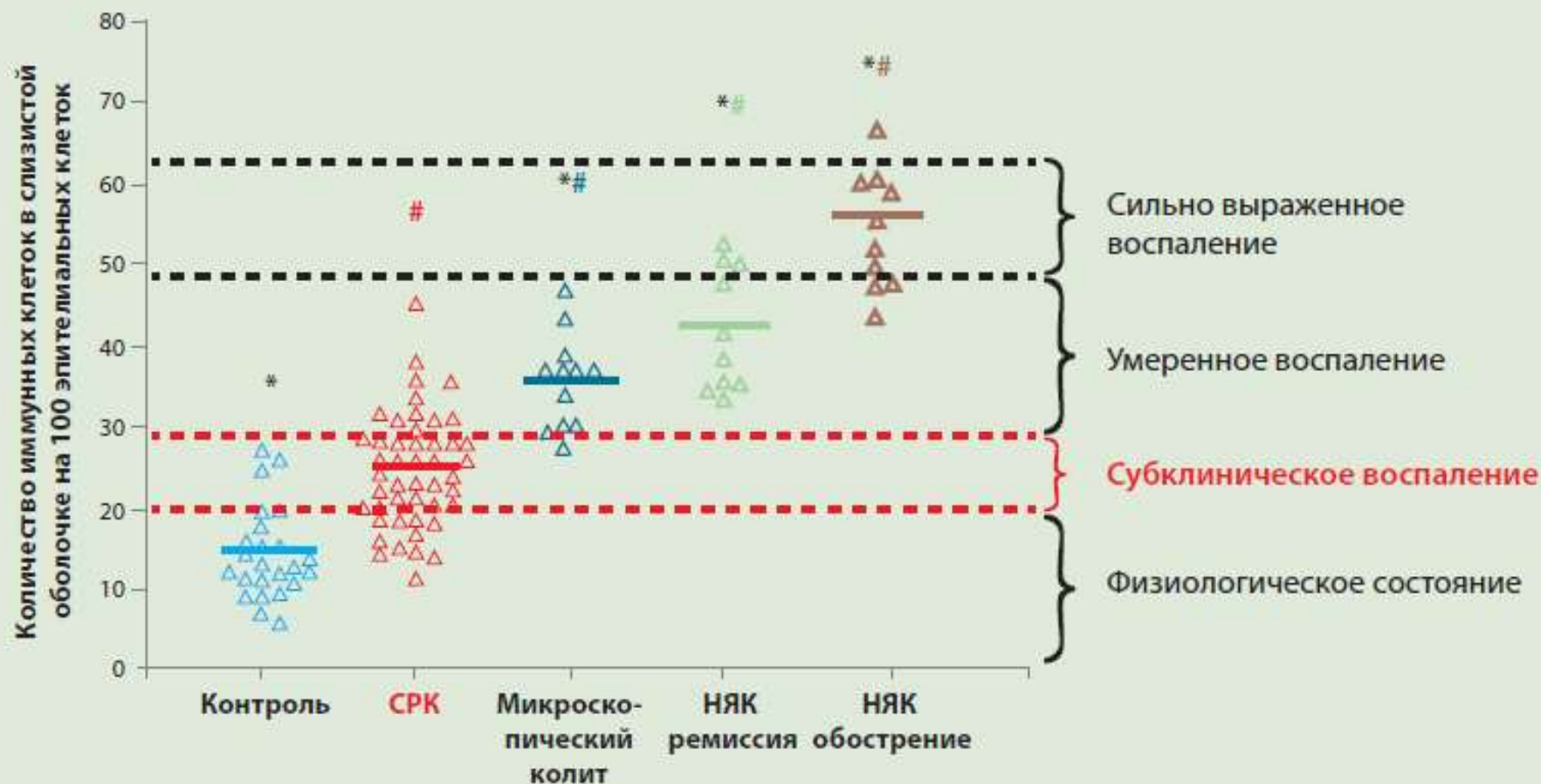
Chloé Melchior^{1,2,3}, Moutaz Aziz⁴, Typhaine Aubry¹, Guillaume Gourcerol^{2,3}, Muriel Quillard⁵, Alberto Zalar¹, Moïse Coëffier³, Pierre Dechelotte³, Anne-Marie Leroi^{2,3} and Philippe Ducrotté^{1,3}

ОШИБКА 7

**Игнорирование возможности субклинического
воспаления СО при СРК и феномена
постинфекционного СРК**



Зависимость степени воспаления слизистой оболочки от тяжести заболевания



Spiller R, Lam C. An Update on Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: Role of Genetics, Immune Activation, Serotonin and Altered Microbiome. J Neurogastroenterol Motil. 2012;18(3):258-68.

Частота развития ПИ-СРК

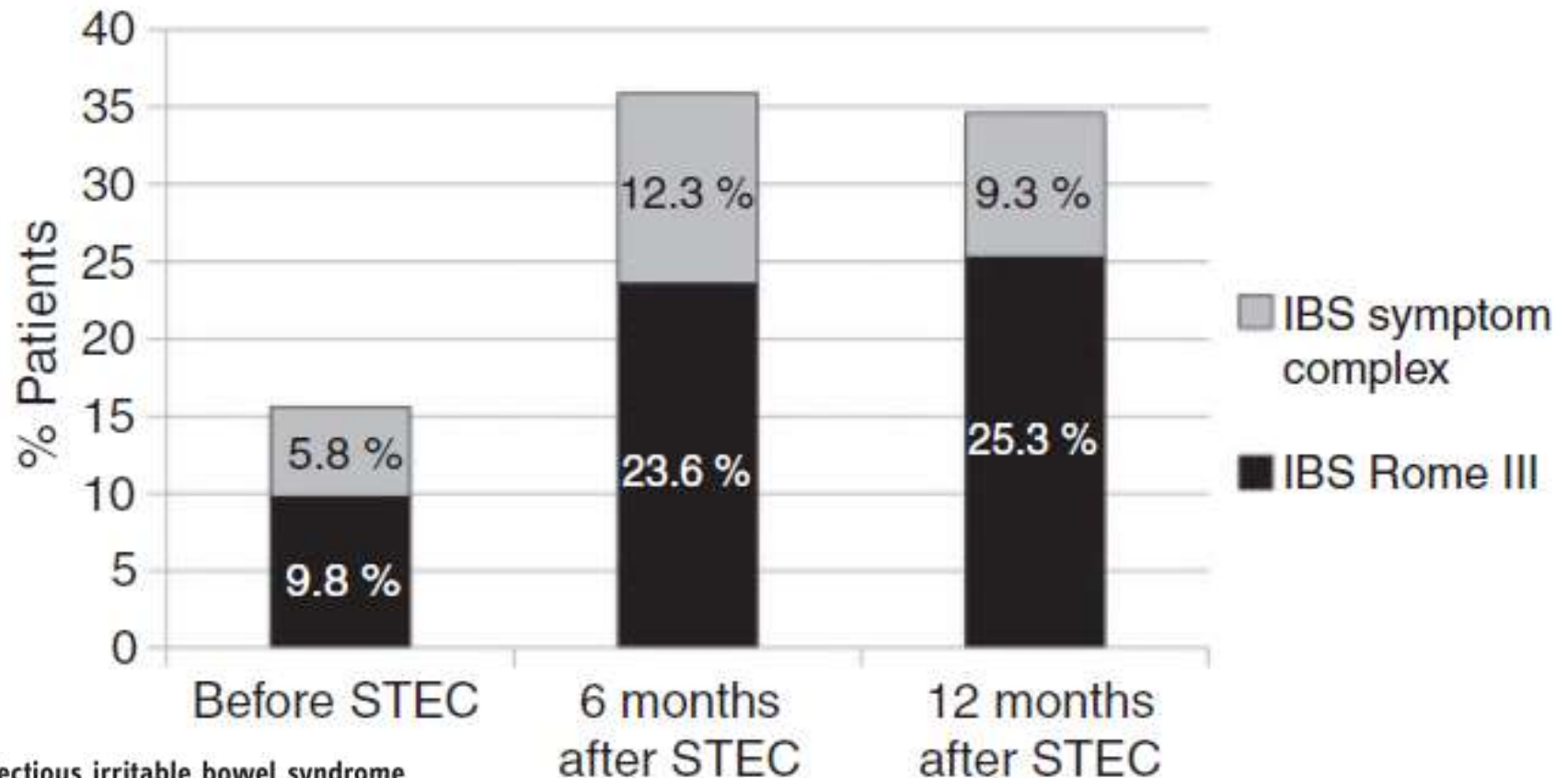
Исследование (год)	Период наблюдения	Количество пациентов с острым инфекционным гастроэнтеритом	%, с ПИ-СРК
Borgaonkar et al.[9] (2006)	3 месяца	191	4
Dunlop et al. [11] (2003)	3 месяца	747	14
Gwee et al. [12] (1996)	3 месяца	75	27
Gwee et al.[13] (1999)	12 месяцев	94	23
Ilnyckyj et al. [14] ^{a,b} (2003)	3 месяца	109	4
Ji et al.[15]a (2005)	12 месяцев	101	15
Marshall et al. [16] ^a (2006)	2–3 года	1368	30
McKendrick and Real [17] (1994)	12 месяцев	38	32
Mearin et al. [18] ^a (2005)	12 месяцев	467	12
Neal et al.[8] (1997)	6 месяцев	386	6
Neal et al. [1] (2002)	6 лет	192	4
Okhuysen et al. [19] (2004)	6 месяцев	97	7
Parry et al.[20] ^a (2003)	6 месяцев	128	14
Rodriguez and Ruigomez [21] ^a (1999)	12 месяцев	318	4
Stermer et al. [22] ^{a,b} (2006)	6 месяцев	483	14
Thornley et al.[23] (2001)	6 месяцев	188	9

^a исследование с контрольной группой

^b исследование без постановки диагноза

A.W. DuPont, 2008)

ПИ СРК после шигеллезной инфекции (n = 389)



Post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) after infection with Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O104:H4: A cohort study with prospective follow-up

Viola Andresen^{1,4}, Bernd Löwe^{2,3}, Wiebke Broicher^{2,3}, Björn Riegel^{2,3}, Katharina Fraedrich¹, Moritz von Wulffen⁴, Kerrin Gappmayer^{2,3}, Karl Wegscheider³, András Treszl¹, Matthias Rose^{6,7}, Peter Layer⁴ and Ansgar W Lohse¹

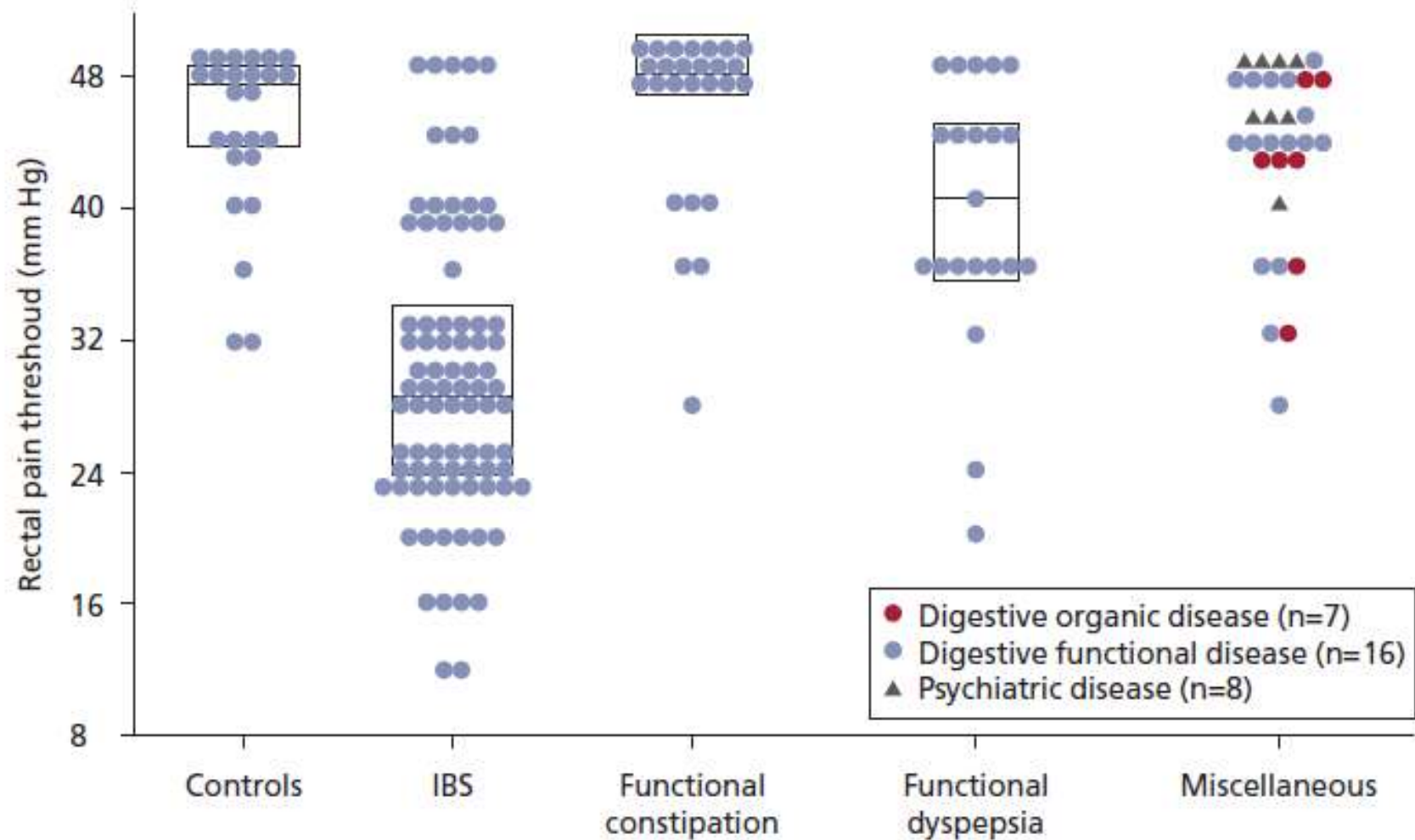
United European Gastroenterology Journal
2016, Vol. 4(1) 121-131

ОШИБКА 8

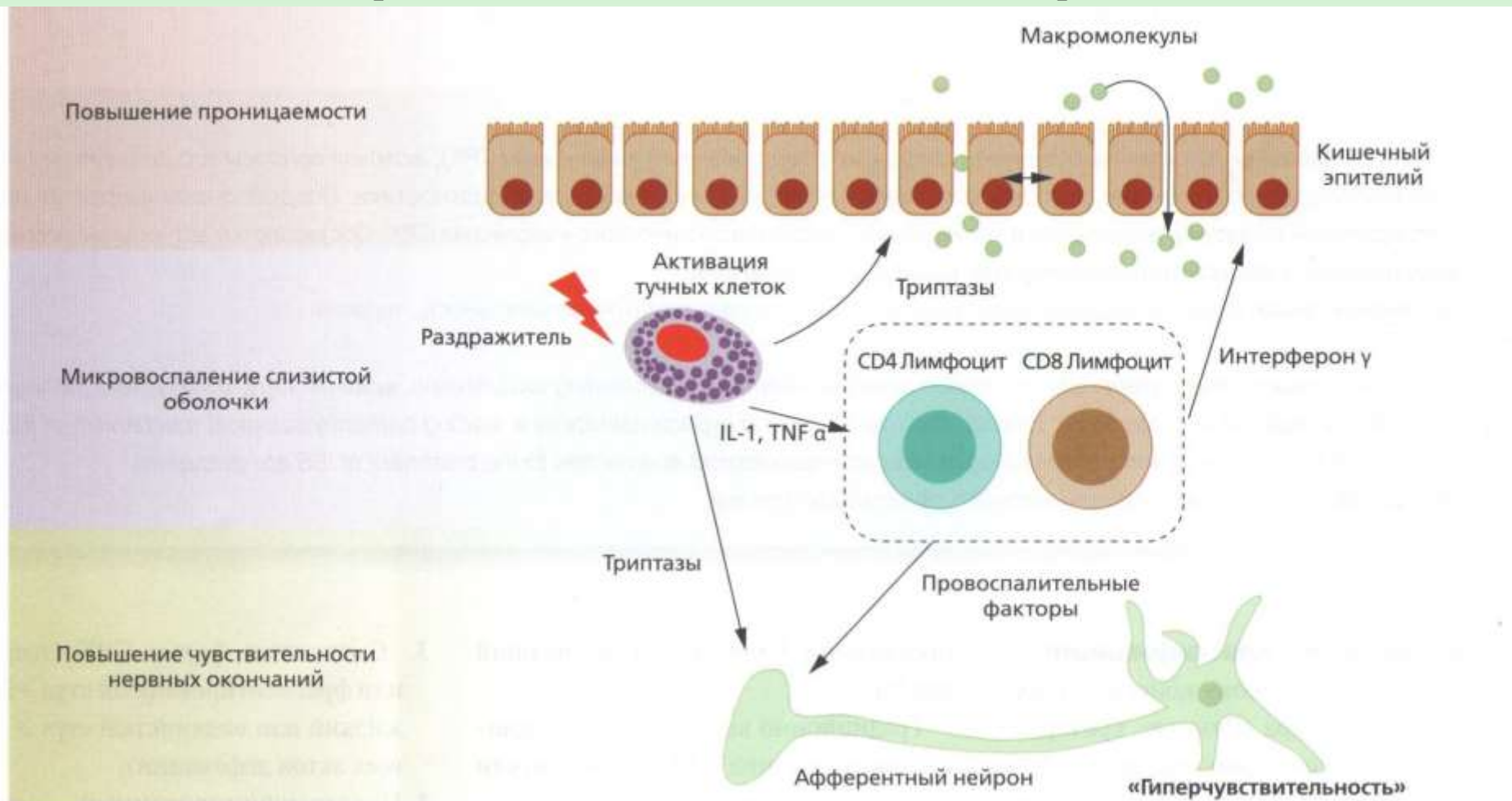
**Недооценка роли висцеральной
гиперчувствительности у больных СРК,
приводящая к излишнему диагностическому
поиску**



Повышение висцеральной чувствительности при СРК



Механизмы формирования висцеральной гиперчувствительности и микровоспаления СО при СРК



Bouin M. et al. Gastroenterology 2002 Jun;122(7):1771-7.

ОШИБКА 9

Поощрение исключения продуктов питания без повторного контроля потребления продукта



Ряд пациентов пытаются связать усиление симптомов СРК с определенными продуктами и исключают их из рациона. Очень важно объяснить пациентам, что усиление симптомов следует связывать с определенными продуктами, только если реакция повторяется более одного раза.

JESSICA R. BIESIEKIERSKI, SIMONE L. PETERS, EVAN D. NEWNHAM, OURANIA ROSELLA, JANE G. MUIR, and PETER R. GIBSON No Effects of Gluten in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity After Dietary Reduction of Low-Fermentable, Poorly Absorbed, Short-Chain Carbohydrates *GASTROENTEROLOGY* 2013;:-1–9

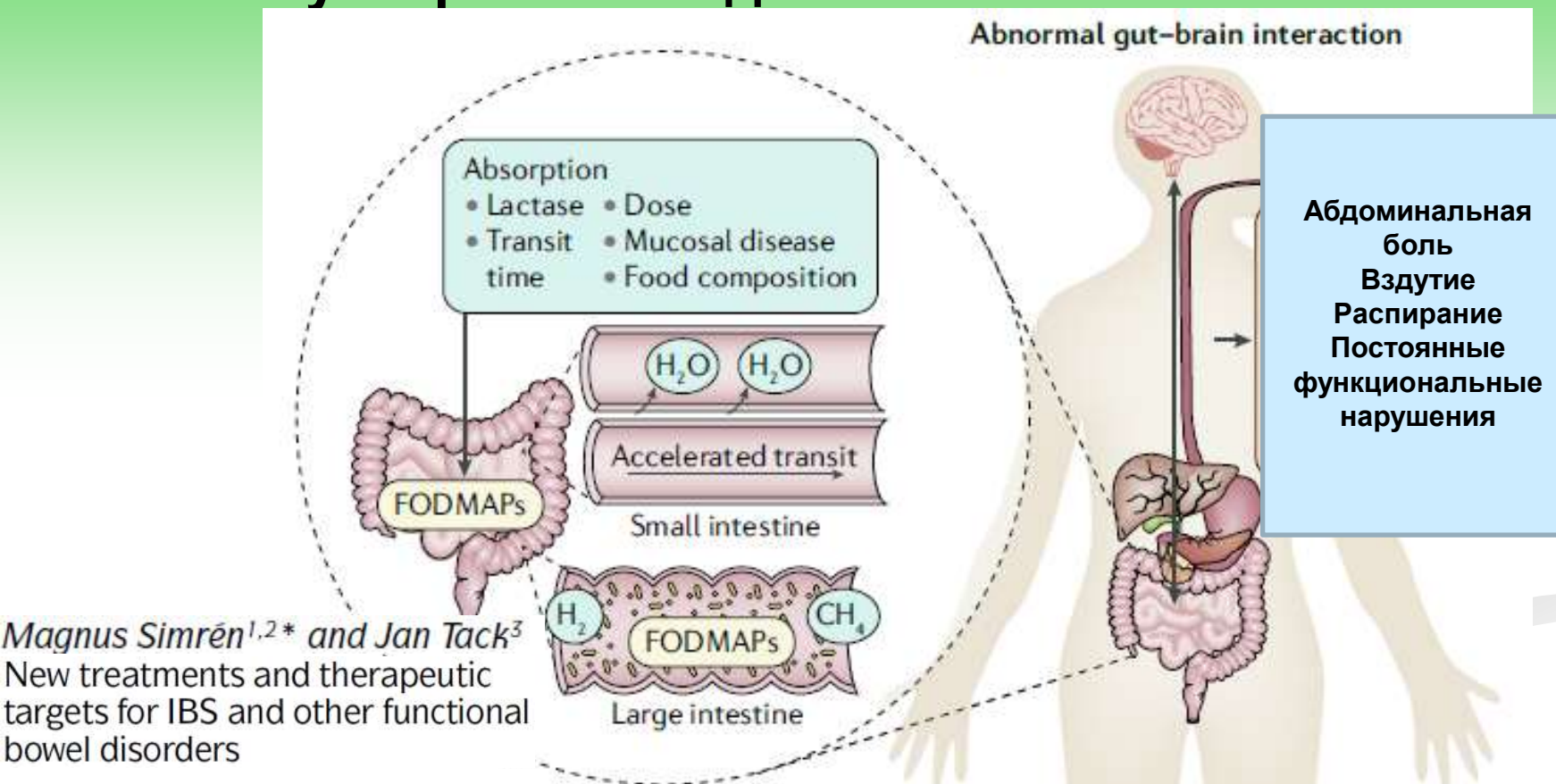
Spiller R. Mistakes in irritable bowel syndrome and how to avoid them. *UEG Education* 2016: 16; 31–33.

Однако, в значительном числе случаев непереносимость может быть истинной.

Продукты , богатые FODMAP

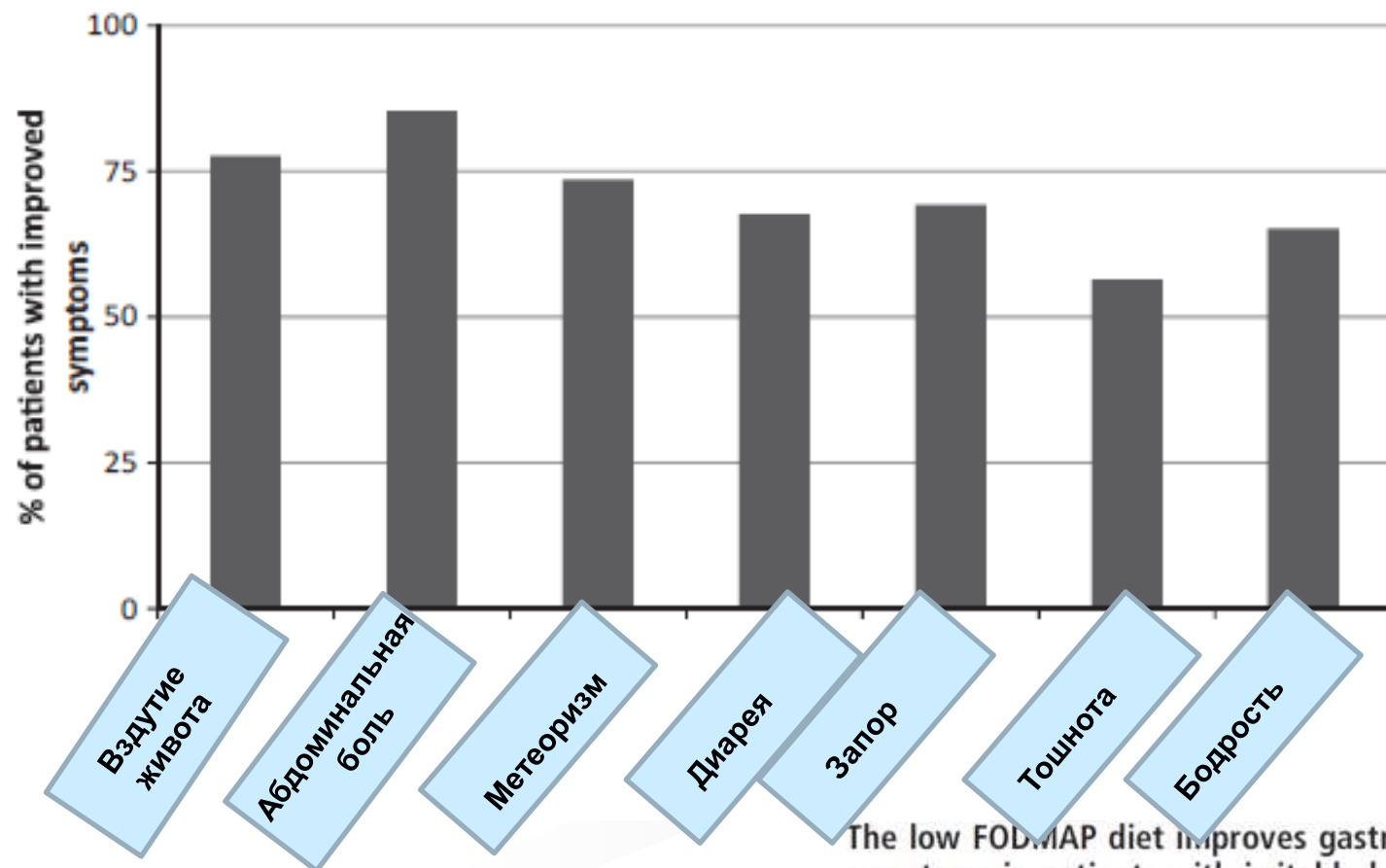
Фруктоза	Полиолы	Лактоза	Фруктаны и галактаны	Полиолы
Яблоки	Сахарные спирты(сорбит, мальтит, ксилит и др.)	Молоко (коровье, козье, овечье)	Пшеница	Яблоко
Груши		Йогурт	Рожь	Абрикос
Арбуз	Косточковые плоды	Мягкие сыры	Чеснок, лук	Груша
Виноград	Грибы	Творог	Соя	Авокадо
Мед	Цветная капуста		Бобы, фасоль	Вишня
Фруктовые соки			Капуста	Нектарин
Сухофрукты			Свекла	Чернослив
			Персик	Грибы

Симптомы гастроинтестинальных нарушений при употреблении диеты богатой FODMAP



Неполностью абсорбированные короткоцепочные углеводы при транзите в толстую кишку ферментируются кишечными бактериями, что приводит к газообразованию и вздутию кишечника. Кроме того за счет повышения осмотического давления в полости кишечника происходит транспорт воды в просвет кишечника; FODMAPs также могут за счет повышения внутрикишечного давления стимулировать моторику. В совокупности все эти механизмы могут способствовать появлению симптомов у людей с нарушением оси головной мозг - ЖКТ

В проспективном исследовании наблюдение в течение 16 месяцев за 90 больными с СРК выявило, что у 75,6% имелась непереносимость фруктозы, у 37,8% - лактозы, и у 13,3% тонкокишечный СИБР. Всем назначалась диета low FODMAP. Большинство пациентов (75.6%) были привержены к этой диете, что было связано с уменьшением частоты и выраженности симптомов (боли в животе, вздутие живота, метеоризм и диарея, что в значительной мере $p < 0.011$).

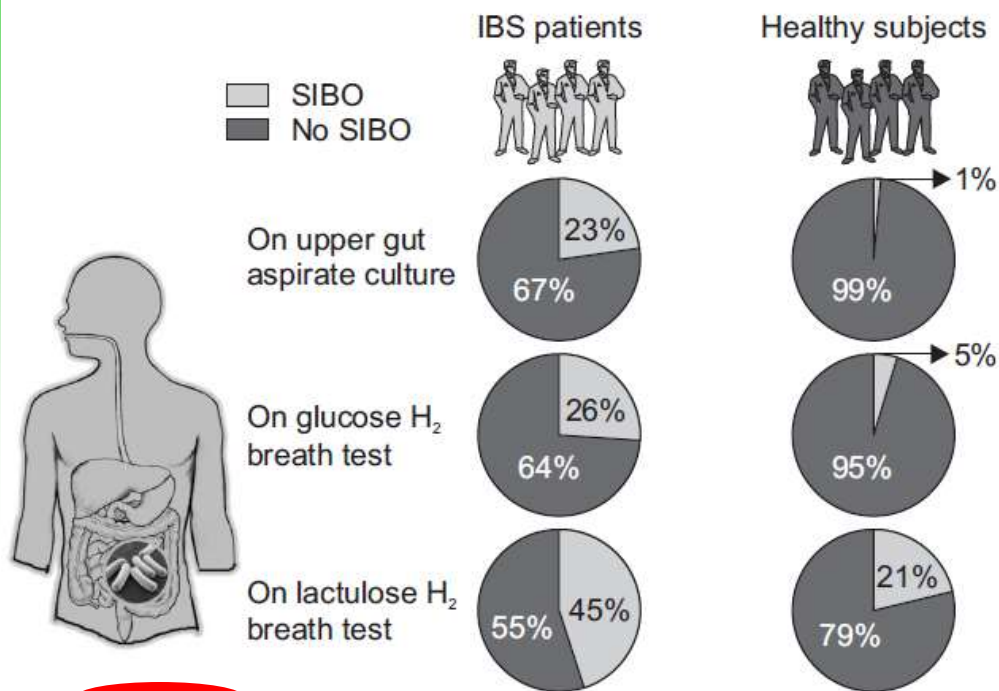


The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study

ОШИБКА 10

Решение, что наличие микробиоты является фактором исключения диагноза СРК





Small intestinal bacterial overgrowth

Нарушения моторики

Повышение проницаемости

Висцеральная гиперчувствительность

Деконъюгация ЖК

Иммунная активация

Малабсорбция

Uday C. Ghoshal, Ratnakar Shukla, and Ujjala Ghoshal

Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome:
A Bridge between Functional Organic Dichotomy

Gut and Liver, Vol. 11, No. 2, March 2017, pp. 196-208

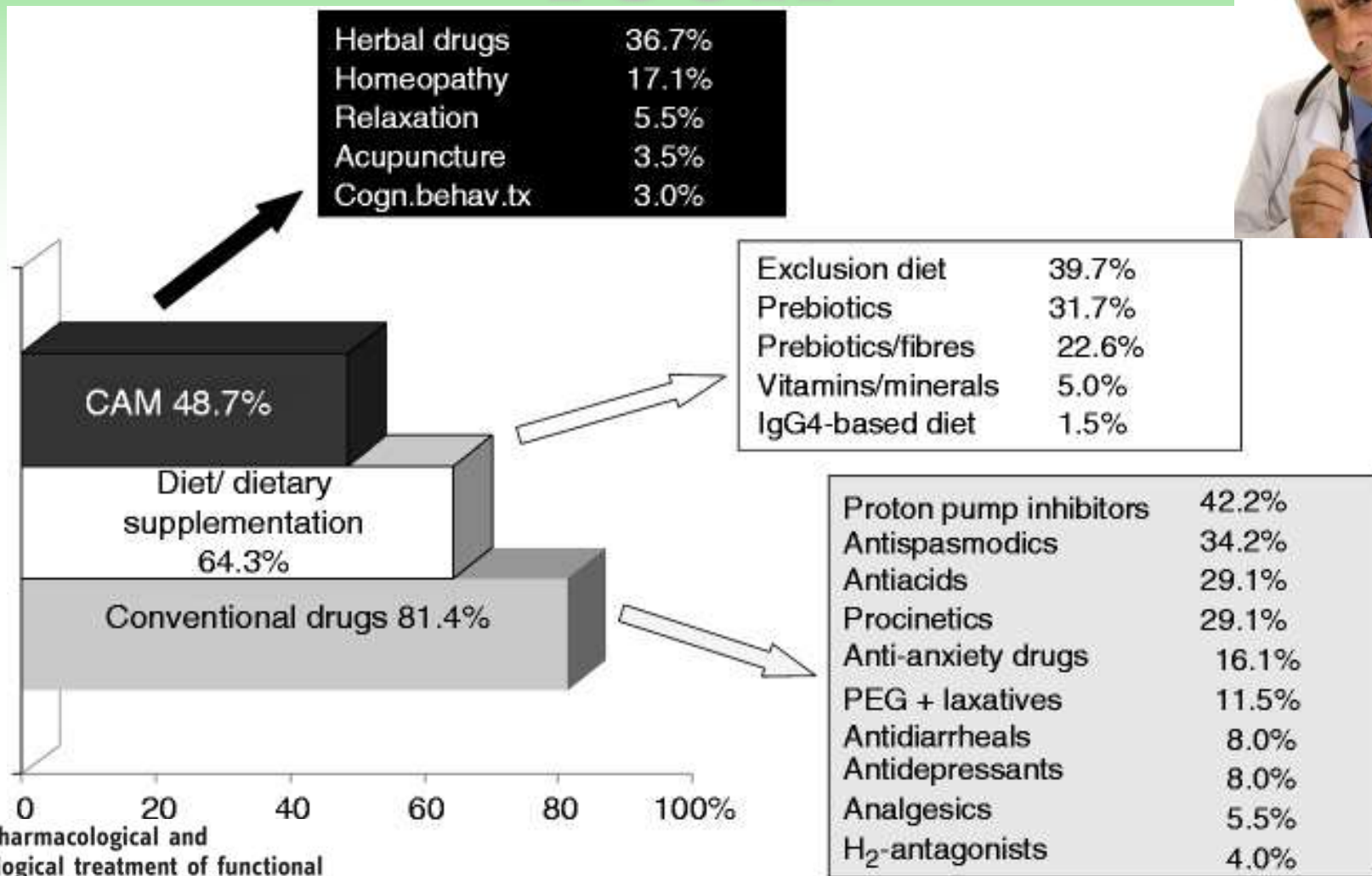
Симптомы СРК

ОШИБКА 11

**Использование для лечения СРК препаратов,
эффективность которых не подтверждена с
позиций доказательной медицины**



Варианты схем лечения больных с ФЗОП



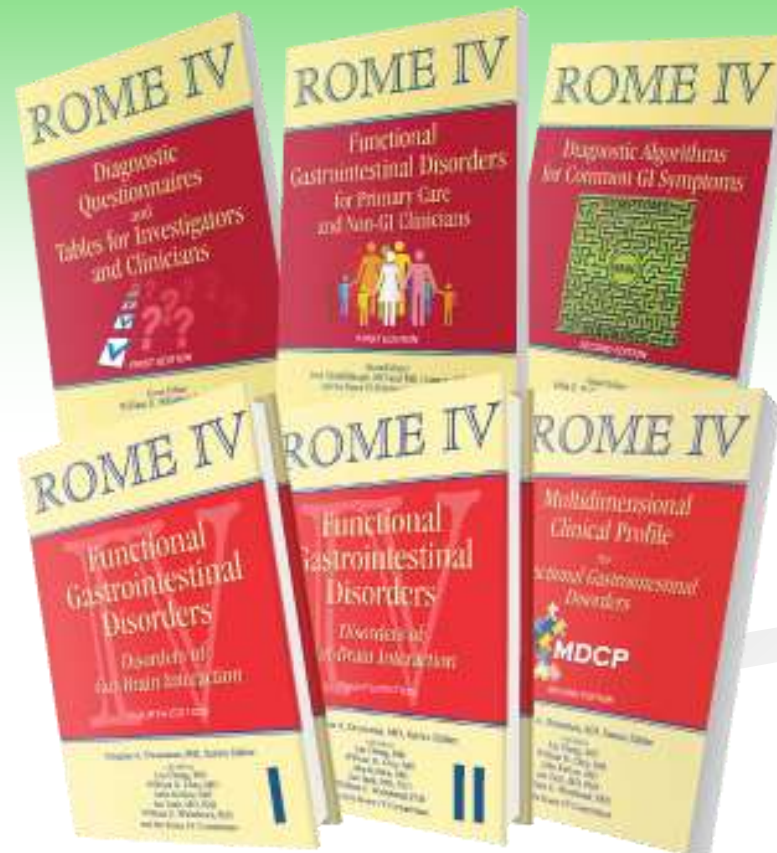
A survey of pharmacological and nonpharmacological treatment of functional gastrointestinal disorders

Edith Lahner¹, Stefano Bellentani², Rudy De Bastiani², Cesare Tosetti², Michele Cicala³, Gianluca Esposito¹, Paolo Arullani⁴ and Bruno Annibale³ on behalf of the Study Group Primary Care in Gastroenterology of the Italian Society of Gastroenterology

United European Gastroenterology Journal
1(5) 385-393

© Author(s) 2013

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ



Rome IV Print Collection

Симптом СРК	Фарм. группа	Препарат и дозировка	НВ
Абд.боль	Спазмолитики	Дицикломин 10-20 мг 4 рд	
		Отилониум 40-80 мг 2-3 рд	Не зарегистрирован в РФ
		Мебеверин 135 мг 2рд	В РФ дост пинавер. бр.,гиосцина бутилбр, тримебутин, альверина цит
	Перечное масло	250-750 мг 2-3рд	Не зарегистрирован в РФ
	Трицикл. антидепрессанты	Дезипрамин 25-100 мг	Антихолинэрг. поб.эф
		Амитриптилин 10-50 мг	Антихолинэрг. поб.эф
	Ингиб. обр. захв. серотонина	Пароксетин 10-40 мг	Побоч.эф. со ст. ЖКТ
		Серталин 25-100 мг	тошнота, рвота,
		Циталопрам 10-40 мг	диарея
	Активаторы CL каналов	Любипростон 8 мг 2 рд	Не зарегистрирован в РФ
	Агонисты гуанилатциклазы C	Линаклотид 290 мг	Не зарегистрирован в РФ
	Антагонисты 5HT ₃	Алосетрон 0,5-1 мг 2рд	Не зарегистрирован в РФ

Симптом СРК	Фарм. группа	Препарат и дозировка	NB
Запор	Опиоидные агонисты/антагонисты	Элуксадолин 100 мг 2рд	Не зарегистрирован в РФ
	Псиллиум	До 30 г в сутки	Индив. дозировка
	Полиэтиленгликоль	17-34 г в день	Возм. ум дозы в 2 раза
	Активаторы CL каналов	Любипростон 8 мг 2 рд	Не зарегистрирован в РФ
	Агонисты гуанилатциклазы C	Линаклотид 290 мг	Не зарегистрирован в РФ

С-м СРК	Фарм. группа	Препарат и дозировка	NB
Диарея	Опиоидный агонист	Лоперамид 2-4 мг по требованию до 16 мг в сутки	Снижает частоту стула, не влияет на симптомы СРК, нельзя принимать длительно
	Секвестранты желчных кислот	Холестирамин 9 г 2-3 р/д	В настоящее время не доступен в РФ
		Колестипол 2 г 1-2 р/д	Не зарегистрирован в РФ
		Колесевелам 625 мг 1 - 2р/д	Не зарегистрирован в РФ
	Пробиотики, содержащие отдельные штаммы микроорганизмов или их комбинацию	Согласно инструкции	Исследованные штаммы не зарегистрированы в ПФ
	Антибиотики	Рифаксимин 500 мг 3 р/д 14 д	С осторожностью, избегать повторных курсов, антибиотико-резистентность
	Антагонисты 5HT ₃	Алосетрон 0,5-1 мг 2рд	Не зарегистрирован в РФ
	Комбинированный агонист μ опиоидных рецепторов/антагонист δ опиоидных рецепторов	Элюксадолин	Не зарегистрирован в РФ

Группы препаратов, применяемые для лечения СРК (Рекомендации РГА и ассоциации колопроктологов России, 2014)

- 1. Спазмолитики (нейротропные и миотропные)
- 2. Препараты, снижающие висцеральную гиперчувствительность (ТЦА, СИОЗС, бутират).
- 3. 1 + 2 (блокаторы опиоидных рецепторов)
- 4. Препараты для нормализации частоты и консистенции стула (диосмектит, ПЭГ, ПВ)
- 5. Препараты, воздействующие на кишечную микрофлору (пробиотики, пребиотики, невсасывающиеся а/б)
- 6. Препараты резерва группы 5-АСК (месалазин)



Регулирующее действие Колофорта при СРК



ПОЛУЧЕНИЕ РЕЛИЗ-АКТИВНЫХ АНТИТЕЛ

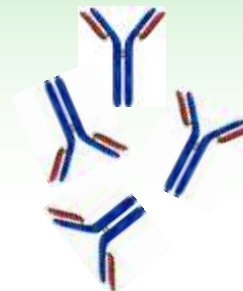
Производство
антигенов



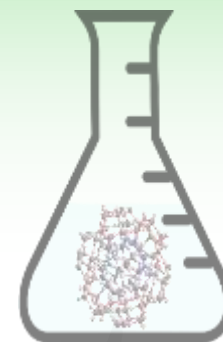
Иммунизация SPF-
кроликов и
подготовка
антисыворотки



Получение кроличьих
поликлональных
аффинно очищенных
антител



Релиз-
активная
форма
антител



✓CPMP/BWP/3354/99 rev. 1 Note for Guidance on Production and Quality Control of Animal Immunoglobulins and Immunoserum for Human Use

✓European Pharmacopoeia General monograph on Immunoserum for Human Use, Animal (01/2008:0084).

✓ОФС.1.8.1.0004.15 Иммуноглобулины и сыворотки гетерологичные

✓ FELASA Guidelines and Recommendations (European Directive 2010/63/EU)

✓ CPMP/ICH/4106/00 (ICH Q7) Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients

✓ EudraLex Volume 4 Part II Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials

✓ Правила надлежащей производственной практики, утвержденные Приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. N 916

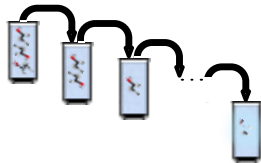
РЕЛИЗ-АКТИВНОСТЬ:ТЕХНОЛОГИЯ

Лекарственная субстанция:

**Кролички
поликлональные
антитела**



Технология потенцирования



**Новый тип активного
фармацевтического
ингредиента**



**Конечная
лекарственная форма**

- Аффинно очищенные кроличьи поликлональные антитела;
- Отвечают требованиям к препаратам для перорального применения.

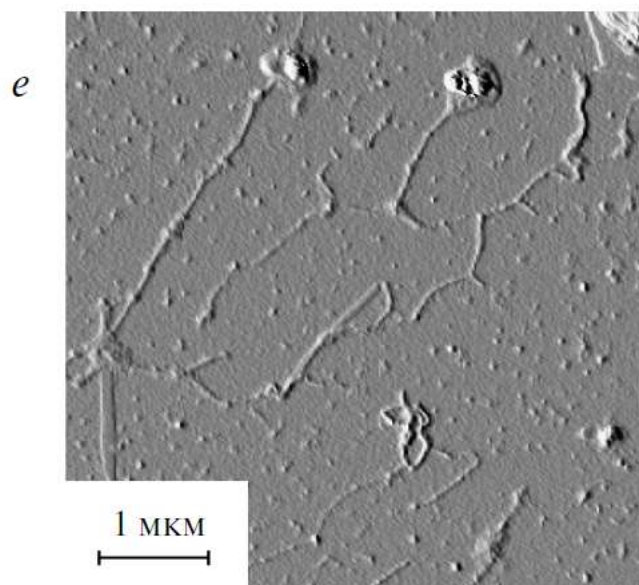
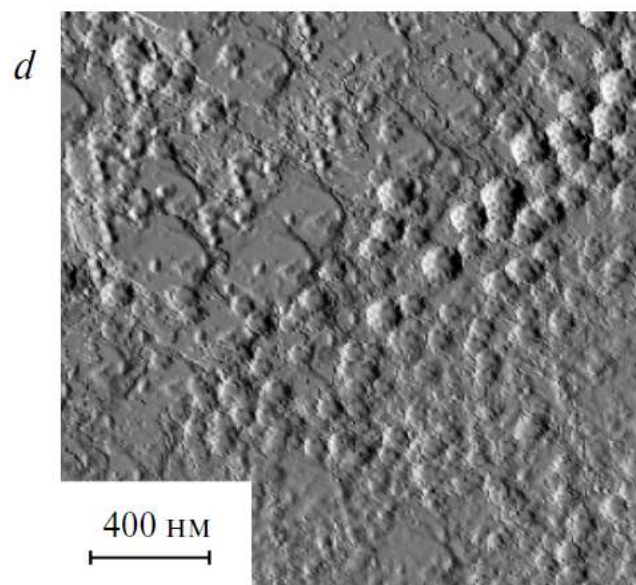
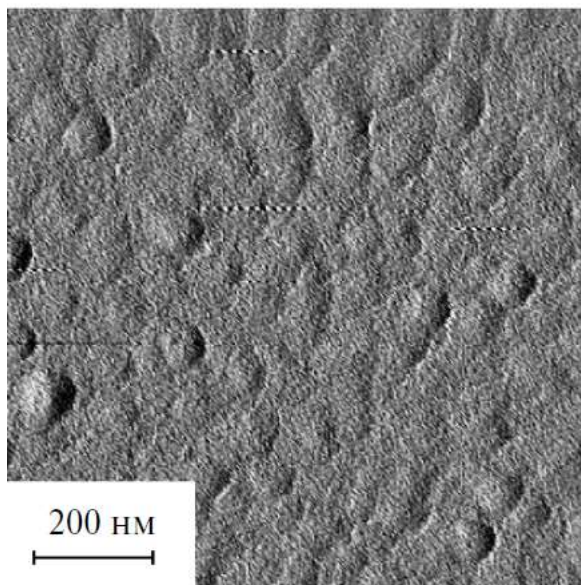
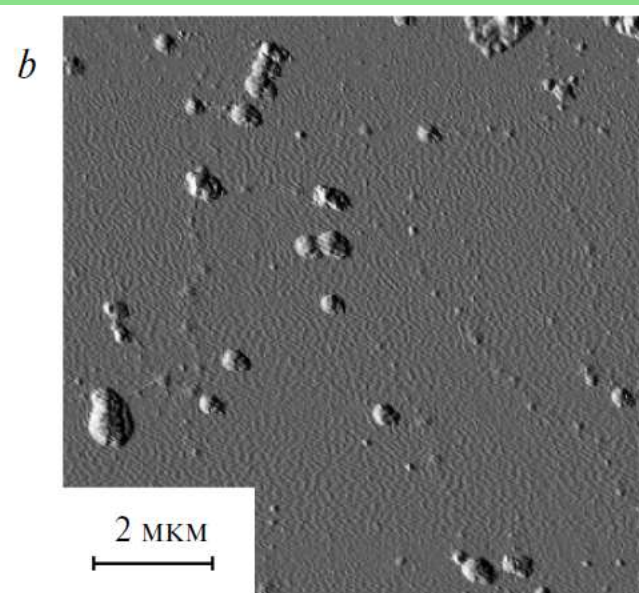
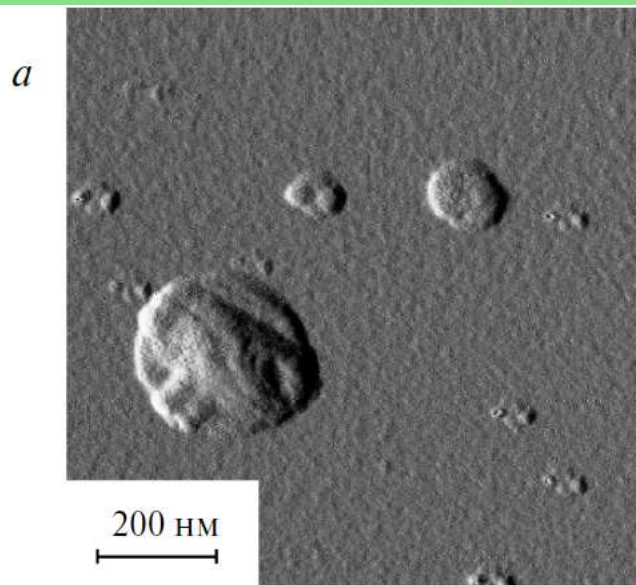
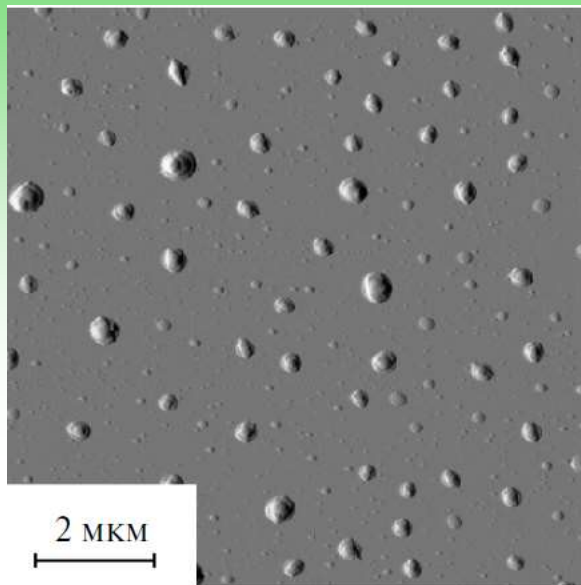
Ряд последовательных разведений исходной субстанции с внешней технологической обработкой

Многочисленные последовательные разведения исходной субстанции в водно-спиртовой среде и параллельная внешняя технологическая обработка (встряхивание и модулированное электромагнитное облучение) приводят к появлению в растворе нового типа активности, который ассоциирован с активностью исходной субстанции

Модифицирующий эффект технологически обработанных

- Таблетки поликлональных антител
- Растворы – релиз-активных антител

Наноассоциаты





Российская академия наук

Отделение медицинских наук

109240, г. Москва, ул. Солянка, 14, стр.3, тел/факс 8(495) 698-52-59, e-mail: ramn@ramn.ru

№ исс/пр 2017 г. № 10117-359

№ _____ от « _____ » _____ 20 _____ г.

РАСПОРЯЖЕНИЕ

О проведении 7 декабря 2017 года научно-практической конференции «Перспективы применения релиз-активных препаратов в современной медицинской практике» по адресу Солянка, 14, Конференц зал. Начало конференции в 14.30.

Для проведения конференции создать оргкомитет в составе:
сопредседатели: академик РАН А.М. Дыгай и академик РАН В.И. Петров.

Члены оргкомитета:
академик РАН А.А. Спасов,
академик РАН М.Б. Штарк,
член-корреспондент РАН С.К. Судаков,
член-корреспондент РАН О.И. Эпштейн.

Будут обсуждены вопросы: принципы разработки и применения релиз-активных препаратов, биологические особенности релиз-активных препаратов, механизмы действия релиз-активных препаратов, аналитические методы исследования релиз-активных препаратов, безопасность и клиническая эффективность релиз-активных препаратов, место релиз-активных препаратов в современной терапевтической практике.

Академик-секретарь
Отделения медицинских наук РАН
академик РАН

В.И. Стародубов

Время	Тема	Докладчик	
14.30 – 14.55	Принципы разработки и применения релиз-активных препаратов.	О.И. Эпштейн, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н.	25 мин.
14.55 – 15.05	Модифицирующие свойства релиз-активных антигенов на примере антигенов к белку S-100.	М. Б. Штарк, академик РАН, профессор, д.б.н.	10 мин.
15.05 – 15.15	Исследования специфической биологической активности релиз-активных препаратов.	С.К. Судаков, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н. В.В. Жданов, профессор, д.м.н.	10 мин.
15.15 – 15.25	Иммунологические исследования релиз-активных препаратов.	М.Р. Хантов, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н.	10 мин.
15.25 – 15.35	Антигипергликемические эффекты релиз-активных препаратов.	А.А. Спасов, академик РАН, профессор, д.м.н.	10 мин.
15.35 – 15.45	Изучение безопасности релиз-активных препаратов.	Л.И. Бугаева, д.б.н.	10 мин.
15.45 – 15.55	Аналитические методы исследования релиз-активных препаратов.	С.А. Тарасов, к.м.н.	10 мин.
15.55 – 16.05	Образование наноразмерных молекулярных ансамблей в высоких разведениях.	А.И. Коновалов, академик РАН, профессор, д.х.н.	10 мин.
16.05 – 16.35	Дискуссия. Ответы на вопросы.		30 мин.
	Перерыв		20 мин.
16.55 – 17.05	Обзор клинических исследований релиз-активных препаратов.	М. А. Путиловский, к.м.н.	10 мин.
17.05 – 17.15	Применение релиз-активных препаратов в гастроэнтерологии.	В.Т. Ивашкин, академик РАН, профессор, д.м.н. Е.А. Полуэктова, к.м.н.	10 мин.
17.15 – 17.25	Оценка 15-летнего опыта применения релиз-активных препаратов в лечении детских инфекций.	Ю.В. Лобзин, академик РАН, профессор, д.м.н. Н.В. Скрипченко, профессор, д.м.н.	10 мин.
17.25 – 17.35	Применение релиз-активных препаратов в педиатрии.	Б.М. Блохин, профессор, д.м.н.	10 мин.
17.35 – 17.45	Применение релиз-активных препаратов в пульмонологии.	В.Н. Абросимов, профессор, д.м.н.	10 мин.
17.45 – 17.55	Применение релиз-активных препаратов в детской неврологии.	Н.Н. Заваденко, профессор, д.м.н.	10 мин.
17.55 – 18.05	Потенциал использования релиз-активных препаратов в эндокринологии.	А.М. Мкртумян, профессор, д.м.н.	10 мин.
18.05 – 18.15	Инновационные подходы к профилактике заболеваний простаты.	Д.Ю. Пушкарь, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н. П.И. Раснер, профессор, д.м.н. К.Б. Колонтарев, профессор, д.м.н.	10 мин.
18.15 – 18.30	Дискуссия. Ответы на вопросы.		15 мин.



Участники конференции, в числе которых было более 20 академиков и 18 членов-корреспондентов РАН, более 80 докторов и кандидатов наук постановили:

- 1. Признать актуальными научные исследования, проводимые в области изучения и создания релиз-активных препаратов.**
- 2. Рекомендовать продолжить исследование и разработку перспективных эффективных релиз-активных препаратов как на основе антител, так и с использованием других, в том числе искусственных, субстанций.**
- 3. Просить Президиум РАН обратиться в МЗ РФ с предложением разработать регуляторные требования к инновационным релиз-активным препаратам, а при необходимости выступить с инициативой о внесении изменений в Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».**

Клинический случай

Больной П. 21 года, студент одного из московских ВУЗов обратился в КДО клиники в феврале 2016 г.

Жалобы на схваткообразные боли по всей поверхности живота, без четкой локализации, проходящие после дефекации, императивные позывы на дефекацию неоформленным или жидким калом (типы 6 и 7 по Бристольской шкале кала), возникающие через 20-30 минут после приема любой пищи 4 – 5 раз в сутки, чувство неполного опорожнения кишечника, метеоризм, вздутие живота, «урчание» в животе в вечернее время и после употребления некоторых молочных продуктов, молока, фруктов и овощей, каких конкретно указать не может, жирной и острой пищи.

Клинический случай № 2

- Anamnesis morbi. В марте 2016 г. после употребления шаурмы на улице появились повышение температуры тела до 37,2 гр., диарея до 4-5 раз в сутки с жидким стулом, ноющие интенсивные боли в по всей поверхности живота, облегчающиеся после дефекации. К врачам не обращался, лечился самостоятельно интестопаном, смектой, лактулозой, соблюдал диету. Состояние нормализовалось и больной вернулся к привычному образу жизни.

Клинический случай

- С июля 2016 г. Во время отдыха на юге России на фоне частого употребления продуктов, жареных на гриле, небольшого количества алкогольных напитков, преимущественно пива, большого количества овощей и фруктов появились вышеописанные симптомы, которые уменьшились после возвращения домой и перехода на сравнительно щадящее питание. Однако, после начала учебы они вновь появились, постепенно усиливаясь. К октябрю боли и диарея усилились, приобрели систематический характер, в связи с этим обратился в коммерческий медицинский центр.

Клинический случай № 2

Anamnesis vitae. В росте и развитии от сверстников не отставал, после окончания школы поступил в ВУЗ. С подросткового возраста любит посещать закусочные быстрого питания. После поступления в ВУЗ питание в течение дня нерегулярное, в основном в виде «перекусов», основной прием пищи вечером, дома.

Из перенесенных заболеваний – редко ОРВИ.

С детства аллергические реакции на цельное молоко, виноград, дыню, арбуз, мед.

Наследственность: мать, со слов больного, страдает «медвежьей» болезнью.

Клинический случай

Диагноз в медицинском центре

Хронический постинфекционный колит.

Лечение.

1. Диета с исключением цельного молока, ограничением молочных продуктов, специй, жирных, жареных, острых блюд, ограниченное употребление фруктов и овощей только в термически обработанном виде.
2. Фестал 1 таб 3 раза в день во время еды месяц
3. Мебеверин 1 капс – 2 раза в день месяц
4. Рифаксимин 200 мг – 3 раза в день 7 дней
5. Лоперамид по требованию.

Клинический случай

Результаты лечения: на фоне лечения интенсивность болевого абдоминального синдрома, дискомфорта в животе незначительно уменьшились, они прекращались после актов дефекации, количество которых уменьшилось до 2-3 раз в сутки, характер кала соответствовал типу 6 по Бристольской шкале кала. В январе 2017 г. обратился за консультацией в КДО ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД.

Клинический случай

- **Status praesens.** Состояние удовлетворительное. Кожные покровы бледно-розовые, влажные. ИМТ – 19. В легких везикулярное дыхание. Тоны сердца ясные, ЧСС – 88 уд/мин, А/Д – 110/65 мм рт. ст. Живот обычной формы, не вздут, при поверхностной ориентировочной пальпации определяется незначительная болезненность в латеральных фланках. При глубокой методической скользящей пальпации - незначительная болезненность при пальпации толстого кишечника. Печень не увеличена, болезненность при пальпации в правом подреберье отсутствует.

Клинический случай

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования

Клинический анализ крови – все показатели в пределах нормы.

УЗИ органов брюшной полости – без патологии

Колоноскопия - умеренно выраженный катаральный колит. Дискинезия толстой кишки по гипермоторному типу.

Исследование микробного пейзажа кишечника

Виды микроорганизмов	Норма по возрастам, годы (КОЕ/г фекалий)			Результаты обследования
	≤ 1	1-60	> 60	
Бифидобактерии	$10^{10}-10^{11}$	10^9-10^{10}	10^8-10^9	$менее 10^8$
Лактобактерии	10^6-10^7	10^7-10^8	10^6-10^7	$менее 10^4$
Бактериоды	10^7-10^8	10^9-10^{10}	$10^{10}-10^{11}$	-
Энтерококки	10^5-10^7	10^5-10^8	10^6-10^7	10^6
Фузобактерии	$< 10^6$	10^8-10^9	10^8-10^9	-
Эубактерии	10^6-10^7	10^9-10^{10}	10^9-10^{10}	-
Пептострептококки	$< 10^3$	10^9-10^{10}	10^{10}	-
Клостридии	$\leq 10^3$	$\leq 10^5$	$\leq 10^6$	НЕ ОБНАРУЖЕНО
E.coli типичные	10^7-10^8	10^7-10^8	10^7-10^8	10^4
E.coli лактозонегативные	$< 10^5$	$< 10^5$	$< 10^5$	НЕ ОБНАРУЖЕНО
E.coli гемолитические	0	0	0	НЕ ОБНАРУЖЕНО
Др. условно-патогенные энтеробактерии*:	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$	Klebsiella тампонная 10^8
Стафилококк золотистый	0	0	0	10^4
Стафилококки (сапрофитный, эпидермальный)	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$	НЕ ОБНАРУЖЕНО
Дрожжеподобные грибы рода Candida	$\leq 10^3$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$	НЕ ОБНАРУЖЕНО
Неферментирующие бактерии :	$\leq 10^3$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$	НЕ ОБНАРУЖЕНО

Примечание: * - представители родов Klebsiella, Enterobacter, Hafnia, Serratia, Proteus, Morganella, Providencia, Citrobacter и др. ** - Pseudomonas, Acinetobacter и др.

Клинический случай

Диагноз

- Постинфекционный СРК с преобладанием диареи. МКБ – 10 K 58.0
- Функциональная диспепсия, постпрандиальный дистресс-синдром МКБ - 10 K.30
- Дисбактериоз кишечника МКБ – 10 K 63.8

Клинический случай

Лечение

- 1. Диета low FODMAP**
- 2. Колофорт 2 т – 2 р/д с/л 3 месяца.**
- 3. Пинаверия бромид 100 мг – 2 раза в день 3 недели.**
- 4. Риофлора баланс 2 капсулы – 2 раза в день, 14 дней утром и перед сном**
- 5. Лоперамид по требованию**

Клинический случай

Результаты лечения:

- Боли в животе уменьшились через 2 недели, полностью купировались через 4 недели от начала лечения;
- Диарея начала уменьшаться (частота, императивность, чувство неудовлетворённости от дефекации, связь с неблагоприятными психоэмоциональными факторами) через 1 неделю от начала лечения;
- Диарея купировалась полностью через 4 недели от начала лечения;
- Метеоризм, дискомфорт в животе купировался лишь через 2 месяца от начала лечения.
- Состояние микробиоты кишечника нормализовалось

Клинический случай

Результаты лечения:

- Больной отметил отсутствие необходимости в приеме лоперамида с начала лечения.
- В связи с тем, что больной периодически нарушал диету после клинической ремиссии, препаратом выбора при появлении вышеописанной симптоматики стал колофорт.



МГМСУ

Московский государственный
медико-стоматологический
университет имени
А.И. Евдокимова

Благодарю за внимание!

