

Оптимизация современной терапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника

Е. Н. Бутова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ, Ростов-на-Дону

Резюме. Представлены результаты проспективного сравнительного исследования по применению традиционной терапии и в комбинации с масляной кислотой и инулином у больных с синдромом раздраженного кишечника, с последующим наблюдением в течение 1 года. Проведенное исследование продемонстрировало достоверно высокий терапевтический эффект масляной кислоты и инулина у больных с синдромом раздраженного кишечника и низкий уровень рецидивирования заболевания по результатам проспективного наблюдения.

Ключевые слова: синдром раздраженной кишки, висцеральная гиперчувствительность, масляная кислота, инулин, ремиссия, рецидив.

Optimization of modern therapy of patients with irritable intestine syndrome

E. N. Butova

Abstract. The results of prospective comparative study on application of the traditional therapy, and the one combined with butyric acid and inulin in patients with irritable intestine syndrome were presented, with the follow-up period of one year. This study has demonstrated authentically high therapeutic effect of butyric acid and inulin in patients with irritable intestine syndrome and low level of the disease recurrence, according to the results of the prospective study.

Keywords: Irritable intestine syndrome, visceral hypersensitivity, butyric acid, inulin, remission, recurrence.

Функциональные заболевания (ФЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в последние несколько десятилетий стали наиболее часто встречающейся патологией среди больных гастроэнтерологического профиля. Эта группа расстройств пищеварительной системы, характеризующихся изменением висцеральной чувствительности, моторики ЖКТ, ослаблением защитной функции слизистой оболочки, при которых симптомы не связаны с наличием структурных нарушений. Наиболее распространенной и изучаемой патологией среди них является синдром раздраженного кишечника (СРК), симптомы которого регистрируются у 9,8–12,8% населения экономически развитых стран [1]. Диагноз СРК базируется на соответ-

ствии проявлений заболевания клиническим диагностическим критериям функциональных гастроинтестинальных расстройств (международный консенсус «Римские критерии IV пересмотра», 2016 г.) и отсутствии симптомов тревоги. Согласно Римским критериям IV, диагноз СРК считается вероятным при наличии абдоминальной боли, связанной с актом дефекации, повторяющейся более 1 раза в неделю в течение 3 мес и сопровождающейся изменением формы и частоты стула. Общая продолжительность указанных жалоб должна составлять не менее 6 мес [1, 2]. Классификация заболевания включает 4 вида (типа) СРК — с преобладанием запоров, с преобладанием диареи, смешанный и неспецифический.

Абдоминальная боль является обязательным элементом клинической картины СРК и наиболее беспокоящим симптомом, существенно снижающим качество жизни пациентов [3–7]. Повышение сократительной активности мышечно-

го слоя стенки кишечника — основная причина возникновения болей в животе при СРК, и она связана с висцеральной гиперчувствительностью рецепторного аппарата. В основе гиперсенситивности при СРК лежат дисфункционально-дисрегуляторные нарушения, которые наблюдаются в корковых и подкорковых центрах, вегетативной нервной системе, периферическом нейрорецепторном аппарате кишечника с системой нейротрансмиттеров и биологически активных веществ. На сегодняшний день постоянно появляются новые данные в патогенезе СРК. Определенное значение в патогенезе уделяется воспалению и нарушению иммунных процессов в кишечнике [8–11]. Медиаторы воспаления, вырабатываемые тучными клетками и Т-клетками, влияют на энтеральную нервную систему и ЦНС, активность гладкомышечных клеток кишечника, что, в свою очередь, приводит к нарушениям моторики, кишечного транзита, болевому и диспепсическому синдромам [12, 13]. Важное значение в регуляции

Таблица 1

Визуально-аналоговая шкала оценки боли	
Интенсивность боли	Вербальная шкала
0	Нет боли
1–2	Минимальная боль
3–4	Слабая боль
5–6	Средняя боль
7–8	Сильная боль
9–10	Мучительная боль

моторики и болевой чувствительности в кишечнике играет увеличение количества серотониновых 5-НТ-рецепторов и серотонинсодержащих энтерохромаффинных клеток [14, 15].

Для купирования боли при СРК традиционно применяются различные группы спазмолитиков. По данным метаанализа 22 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективность спазмолитиков составляет 53–61% [16]. До сих пор лечение больных СРК остается трудной задачей, зачастую сложно добиться полного и стойкого купирования боли. Универсальной схемы терапии СРК, подходящей всем больным, нет [17]. Это диктует необходимость поиска новых терапевтических подходов. Одним из терапевтических подходов, регулирующих висцеральную гиперчувствительность при СРК, является применение препаратов масляной кислоты. В настоящий момент накоплено значительное количество клинических данных [18–25], демонстрирующих эффективность масляной кислоты в уменьшении интенсивности и частоты абдоминальной боли у пациентов с СРК. Масляная кислота запатентована в странах Европейского Союза как средство для снижения висцеральной гиперчувствительности [26]. В РФ зарегистрирована биологически активная добавка к пище Закофальк NMX (далее Закофальк), содержащий масляную кислоту в виде бутирата кальция (250 мг) и инулин (250 мг) с таргетной доставкой непосредственно в толстую кишку.

С целью оценки клинической эффективности Закофалька в составе комплексной терапии пациентов с различными вариантами СРК мы провели собственное проспективное сравнительное открытое исследование.

В задачи исследования входило оценить эффективность Закофалька в купировании болевого синдрома (изменение интенсивности и частоты боли), оценить влияние Закофалька на консистенцию и частоту стула

Распределение больных в зависимости от типа СРК

Таблица 2

Типы СРК	1-я группа, n = 28 (%)	2-я группа, n = 26 (%)	Всего, n = 54 (%)
СРК смешанный	14 (50%)	13 (50%)	27 (50%)
СРК с диареей	9 (32,15%)	7 (26,9%)	16 (29,6%)
СРК с запором	5 (17,85%)	6 (23,1%)	11 (20,4%)

Динамика выраженности абдоминальной боли у пациентов с СРК при применении традиционной терапии и в комбинации с Закофальком через 4 недели

Таблица 3

Группа	Купирование	Улучшение	Нет эффекта
1-я группа (n = 28)	17 (60,7%)	7 (25%)	4 (14,3%)
2-я группа (n = 26)	7 (27%)	11 (42,3%)	8 (30,7%)

пациентов с СРК, оценить влияние Закофалька на метеоризм и чувство неполного опорожнения кишечника, отдаленные результаты лечения и эффективность Закофалька в качестве поддерживающей терапии.

Для реализации цели и задач проводилось трехэтапное исследование с последующим проспективным наблюдением за больными в течение 12 месяцев. На первом этапе проводился отбор пациентов с СРК. Диагноз СРК устанавливался на основании исключения органической патологии ЖКТ, по результатам проведенного клинического и лабораторно-инструментального обследования и соответствия клинической картины Римским критериям III (2006 г.). В исследовании не включались пациенты, моложе 18 лет; мужчины и женщины, не согласившиеся выполнять процедуру исследования; пациенты с тяжелой соматической патологией (сердечно-сосудистая патология, дыхательная недостаточность и др.), онкологическими заболеваниями любых органов и систем, органической патологией ЖКТ (воспалительные заболевания кишечника, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, органическая билиарная патология). В исследование были включены 60 амбулаторных пациентов с различными подтипами СРК: СРК с запором, СРК с диареей, СРК смешанный, которые были разделены на две группы, исходя из проводимого лечения. Средний возраст пациентов 37,5 ± 3,0 года, среди них женщин было 46 человек, мужчин — 14. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и типу СРК.

1-я группа (30 пациентов) получала традиционную терапию (согласно Римским критериям III и российским рекомендациям по диагностике и лечению СРК), доступную на фармацевтическом рынке РФ [27–29], в комбинации с Закофальком:

- СРК с запором — спазмолитики в терапевтических дозах + Мукофальк в индивидуально подобранной дозе 2–6 пакетов в день (доза подбиралась в зависимости от тяжести запора) и Закофальк по 1 таблетке 3 раза в сутки;
 - СРК с диареей — спазмолитики в терапевтических дозах и Закофальк по 1 таблетке 3 раза в сутки;
 - СРК смешанный — спазмолитики в терапевтических дозах + Мукофальк в индивидуально подобранной дозе 1–3 пакета при преобладании диареи, 4–6 пакетов при преобладании запора и Закофальк по 1 таблетке 3 раза в сутки.
- 2-я группа (30 пациентов) получала только традиционную терапию СРК:
- СРК с запором — спазмолитики в терапевтических дозах + Мукофальк в индивидуально подобранной дозе 2–6 пакетов в день (доза подбиралась в зависимости от тяжести запора);
 - СРК с диареей — спазмолитики в терапевтических дозах и лоперамид в терапевтических дозах, в режиме «по требованию»;
 - СРК смешанный — спазмолитики в терапевтических дозах + Мукофальк в индивидуально подобранной дозе 1–3 пакета при преобладании диареи, 4–6 пакетов при преобладании запора.

Все пациенты принимали один из спазмолитиков в регламентированных инструкцией дозах (пинаверия бромид 200 мг/сут, гиосцина бутилбромид 60 мг/сут, альверина цитрат 120 мг/сут, тримебутин 600 мг/сут, мебеверин 400 мг/сут; допускалась смена препарата).

Длительность курса терапии составляла 4 недели, далее рекомендовали второй визит к врачу. Анкеты заполнялись в период посещения. Оценка эффективности лечения проводилась на основании динамики клинических симпто-

мов (абдоминальная боль, метеоризм, нарушение выделительной функции кишечника) и индивидуально дневника пациента:

- боль в животе — степень выраженности и интенсивность по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), от 1 до 10, где 0 — отсутствие боли, 10 — максимальная боль (табл. 1);
- метеоризм — степень выраженности;
- стул — частота в день и консистенция по Бристольской шкале формы кала.

Также оценивали субъективную удовлетворенность терапией пациентов по 3-балльной шкале (1 — не удовлетворен, 2 — частично удовлетворен, 3 — полностью удовлетворен).

Пациенты отмечали все нежелательные явления во время проводимой терапии.

Через 4 недели (ко второму визиту) из 1-й группы выбыли 2 пациента (1 не явился, 1 самостоятельно изменил схему терапии, применяя непредусмотренные дизайном препараты), из 2-й группы выбыли 4 пациента (не явились). В итоге нами были проанализированы результаты лечения 54 пациентов с СРК. Распределение пациентов по подтипам СРК в зависимости от проводимой терапии представлено в табл. 2. Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc.). Сравнение данных обеих групп выполнялось с помощью непараметрических критериев сравнения выборок, с учетом небольшой выборки, для оценки изменений болевого синдрома использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования

До лечения абдоминальная боль отмечалась у 100% пациентов в обеих группах. Через 4 недели лечения положительный эффект в отношении боли отмечен у 24 пациентов (85%) 1-й группы и у 18 (69%) больных 2-й группы (табл. 3).

Также отмечалась положительная динамика интенсивности абдоминальной боли по шкале ВАШ. Полное купирование боли (0 баллов по шкале ВАШ) получено у достоверно большего количества больных 1-й группы (получавших традиционную терапию в комбинации с Закофальком — $n = 17$; 60,7%), по сравнению с больными 2-й группы (получавших традиционную терапию — $n = 7$; 27%) ($p = 0,0001$). Таким образом, в отношении полного купирования боли у пациентов с СРК Закофальк демонстрирует дополнитель-

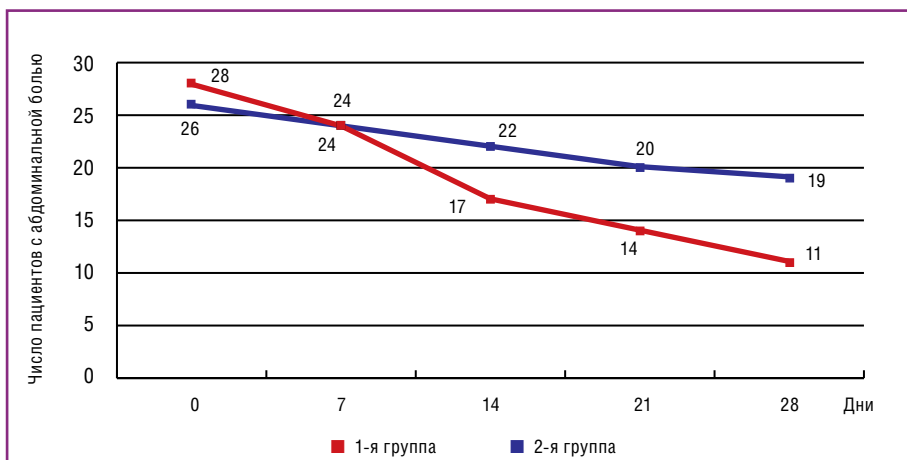


Рис. 1. Сроки купирования боли у больных с СРК при применении традиционной терапии и в комбинации с Закофальком

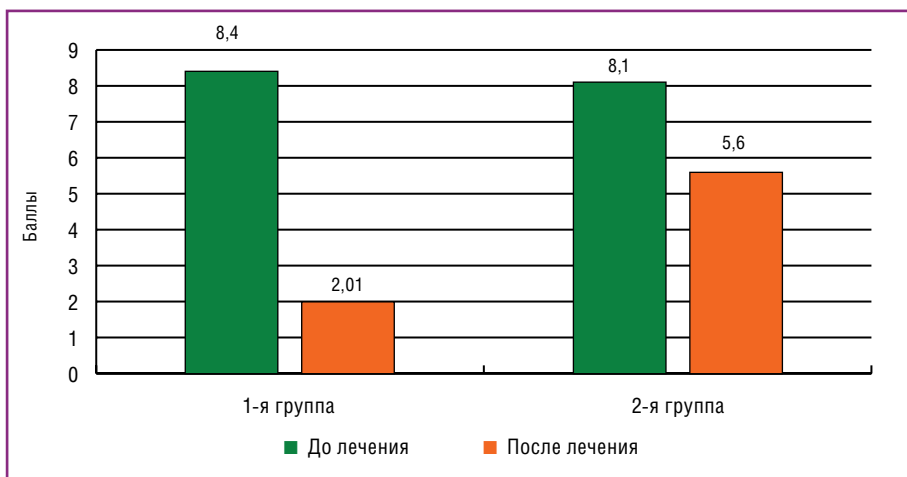


Рис. 2. Динамика интенсивности абдоминальной боли по ВАШ при применении традиционной терапии и в комбинации с Закофальком

ный эффект к спазмолитикам у 33,7% пациентов.

Проанализированы сроки купирования абдоминальной боли. Как видно на рис. 1, практически у всех пациентов с полным купированием абдоминальной боли эффект отмечался к 3-й неделе лечения. Однако в 1-й группе (получавшей традиционную терапию в комбинации с Закофальком) абдоминальная боль купировалась уже к 2-й неделе лечения у 11 (64,7%) пациентов, во 2-й группе (получавшей традиционную терапию) — только у 2 больных (28,5%) ($p < 0,001$).

Интенсивность абдоминальной боли по ВАШ до лечения составила во 2-й группе $8,1 \pm 1,4$ балла и $8,4 \pm 0,8$ балла (сильная боль) в 1-й группе. По данным сравнительного анализа интенсивность боли была достоверно выше ($p < 0,05$) у пациентов со смешанным типом СРК, чем у пациентов с другими типами СРК. Как видно на рис. 2, к концу лечения на фоне приема Закофалька отмечалось

достоверно более выраженное снижение интенсивности болевого синдрома у пациентов, получавших комбинацию традиционной терапии с Закофальком (2,01 балла по шкале ВАШ — минимальная боль), по сравнению с пациентами, получавшими только традиционную терапию (6 баллов по ВАШ — средняя боль) ($p < 0,05$).

Очевидно, можно сделать вывод, что включение Закофалька в комплексную терапию СРК позволяет не только снизить интенсивность болевого синдрома, но и в более ранних сроках ослабить абдоминальную боль.

Проанализировано влияние лечения в отношении нормализации стула у пациентов с различными типами СРК. В результате лечения СРК с запорами у пациентов обеих групп было достигнуто клиническое улучшение — нормализация частоты стула и нормализация его типа. Почти у всех больных стул стал соответствовать 3-му или 4-му типу по Бристольской шкале (у 80% паци-

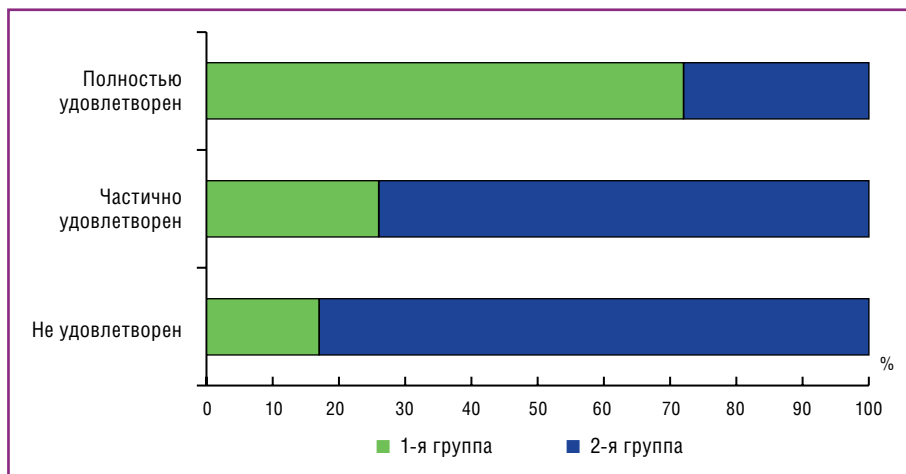


Рис. 3. Удовлетворенность больных лечением

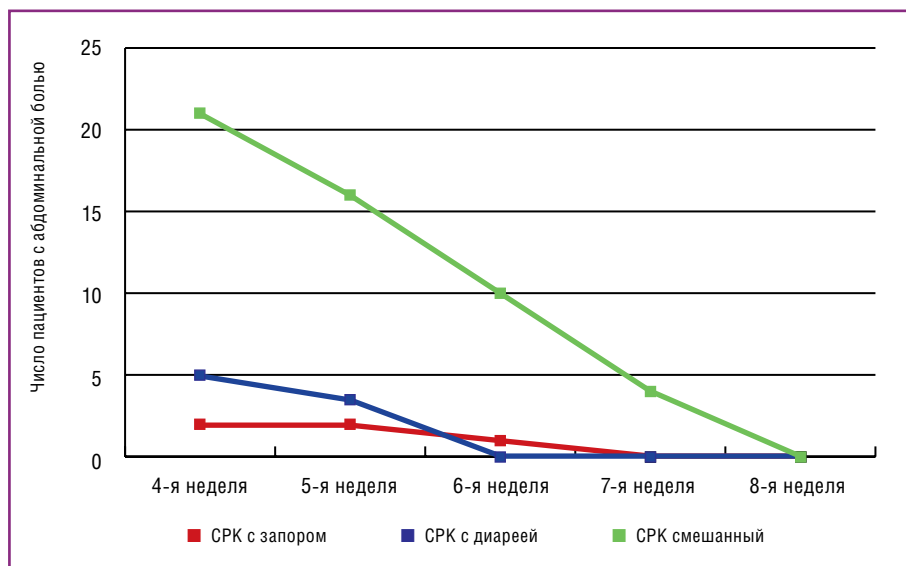


Рис. 4. Сроки купирования боли у больных с СРК с различными типами

Таблица 4

Сравнительный анализ частоты рецидивов у больных СРК

Период наблюдения	Группа IA (n = 22)	Группа IIB (n = 26)
6 месяцев	7 (31,8%)	0
1 год	5 (33,3%)	4 (15,3%)
Всего	12 (54,5%)	4 (15,3%)
Итого	16 (33,3%)	

ентов 1-й группы и у 83,3% 2-й группы) ($p > 0,05$). При СРК с преобладанием диареи у пациентов 1-й группы (88,8%) и 2-й группы (42,8%) отмечалась нормализация частоты и консистенции стула (3-й и 4-й типы по Бристольской шкале) ($p < 0,002$).

Метеоризм до лечения регистрировали у 38 (70,3%) пациентов. После лечения метеоризм сохранялся у 11 (39%) больных 1-й группы и 18 (69,2%) больных 2-й группы, но выраженность его уменьшилась ($p < 0,001$).

По субъективной оценке пациентами результатов проведенной терапии отмечен более выраженный положительный эффект в отношении симптомов СРК у больных 1-й группы (рис. 3). При этом эти пациенты ($n = 23$; 82%) отметили в анкетах «полную удовлетворенность» от проведенной терапии, по сравнению с пациентами 2-й группы (получавшими только традиционную терапию) ($n = 8$; 30,7%) ($p < 0,05$).

Результаты 4-недельного исследования демонстрируют преимущества

комбинации традиционной терапии с Закофальком. Комбинированная терапия обеспечивает достоверно большую частоту купирования абдоминальной боли, более быстрый эффект в отношении полного купирования боли, достоверно более выраженное снижение интенсивности абдоминальной боли (шкала ВАШ), нормализацию частоты и консистенцию стула.

После 4 недель наблюдения 30 пациентам, у которых наблюдалось персистирование боли с частичным эффектом или его отсутствием, рекомендовали возобновить прием одного из спазмолитиков в регламентированных инструкцией дозах в комбинации с Закофальком, в дозе 3–4 таблетки в день, до купирования болевого абдоминального синдрома. Допустимым считали дополнительный прием лекарственных средств, которые могли оказать влияние на основные изучаемые клинические проявления заболевания, в дозах, регламентированных инструкциями по применению этих препаратов: Мукофальк в индивидуально подобранной дозе (1–3 пакета при преобладании диареи, 4–6 пакетов при преобладании запора); рифаксимин (600–1200 мг/сут).

На 8-й неделе наблюдения (к третьему визиту) из исследования выбыли 2 пациента (не явились). Были проанализированы результаты лечения 28 пациентов с СРК. Из них СРК с запорами — 2 пациента, СРК с диареей — 5 пациентов и СРК смешанным — 21 пациент. На 8-й неделе лечения у всех пациентов купирован абдоминальный болевой синдром. У пациентов с СРК с диареей и СРК с запорами болевой синдром купирован в более ранние сроки (на 5-й и 6-й неделе соответственно), чем в группе с СРК смешанным (к 8-й неделе) (рис. 4).

После купирования клинических симптомов СРК все пациенты ($n = 28$) принимали в качестве поддерживающей терапии Закофальк по 2 таблетки в сутки раздельно или однократно на протяжении 6 мес.

Несомненно, интерес представляют отдаленные результаты лечения и эффективность Закофалька в качестве поддерживающей терапии. Поэтому нами в течение 1 года после завершения лечения оценивались отдаленные результаты в режиме проспективного наблюдения за 52 (86,6%) пациентами с СРК. Из них 24 (46,15%) пациента, закончившие терапию на 4-й неделе (купированием клинических симптомов СРК в течение первых 4 недель), составили группу IA, и 28 пациентов (53,85%), принимавшие

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЗДОРОВЬЮ КИШЕЧНИКА



ЗАКОФАЛЬК® NMX – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



Масляная кислота – основной метаболит микрофлоры, источник энергии колоноцитов и регулятор метаболических и сигнальных процессов в кишечнике.



Инулин – природное пищевое волокно, стимулирует рост собственной микрофлоры, источник эндогенной масляной кислоты.



Полимерная мультиматриксная система NMX – инновационная лекарственная форма доставляет действующие вещества в толстую кишку с высвобождением на всем ее протяжении.



Представительство компании «Доктор Фальк Фарма ГмБХ», Германия
Москва, ул. Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 4, 5
+7 (495) 933-99-04
info@drfalkpharma.net, www.drfalkpharma.ru



Реклама

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

в течение 6 месяцев Закофальк в качестве поддерживающей терапии, — группу ПВ. 4 (7,6%) пациента из исследования были выведены в связи с нарушением протокола.

В качестве интегрального индекса клинической эффективности использовали показатель частоты рецидивов, для математического моделирования прогноза течения заболевания с использованием лог-рангового анализа кривой выживаемости, полученных по методу Каплана–Мейера.

Как видно из данных, представленных в табл. 4 и рис. 4, наибольшее число рецидивов за весь период наблюдения и, соответственно, максимальная частота рецидивирования были зарегистрированы в группе IA — 54,5% (12 пациентов), по сравнению с группой ПВ, где зарегистрировано 4 (15,3%) рецидива ($p < 0,05$). Через 6 месяцев частота рецидивов СРК в группе IA и группе ПВ составила 7 (31,8%) и 0 (0%) случаев соответственно. К концу первого года наблюдения количество рецидивов увеличилось — было зарегистрировано дополнительно 5 (33,3%) и 4 (15,3%) рецидива соответственно.

При этом следует отметить, что у пациентов группы IA сроки возникновения симптомов СРК зарегистрированы на 24-й неделе наблюдения, тогда как в группе ПВ частота рецидивирования была значительно меньше и возникла на 47–48 неделе наблюдения.

Суммируя полученные результаты с помощью критерия Гехана–Вилкоксона ($WW = -263,0$; $\text{Сум} = 26786$; $\text{Дис} = 6787,4$; $\text{Стат. крит.} = -3,18016$; $p = 0,00147$), критерия Кокса–Ментела ($I = 3,504591$; $U = -5,86864$; $\text{Стат. крит.} = -3,13486$; $p = 0,00172$), критерия Вилкоксона–Пето ($WW = 5,3760$; $\text{Сум} = 11,309$; $\text{Дис} = 2,8656$; $\text{Стат. крит.} = 3,175786$; $p = 0,00149$), лог-рангового критерия ($WW = 5,8686$; $\text{Сум} = 14,603$; $\text{Дис} = 3,7004$; $\text{Стат. крит.} = 3,050798$; $p = 0,00228$) и графика кривой выживаемости Каплана–Мейера, констатируется наличие статистически достоверного снижения частоты рецидивов заболевания у больных СРК, принимавших Закофальк в течение 6 месяцев (рис. 5).

Таким образом, на основании данных, полученных в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения, несмотря на небольшую выборку больных в исследовании, можно сделать вывод, что Закофальк оказывает не только высокий терапевтический эффект, но обеспечивает низкий уровень рецидивирования и, соответственно, стойкую ремиссию заболевания.

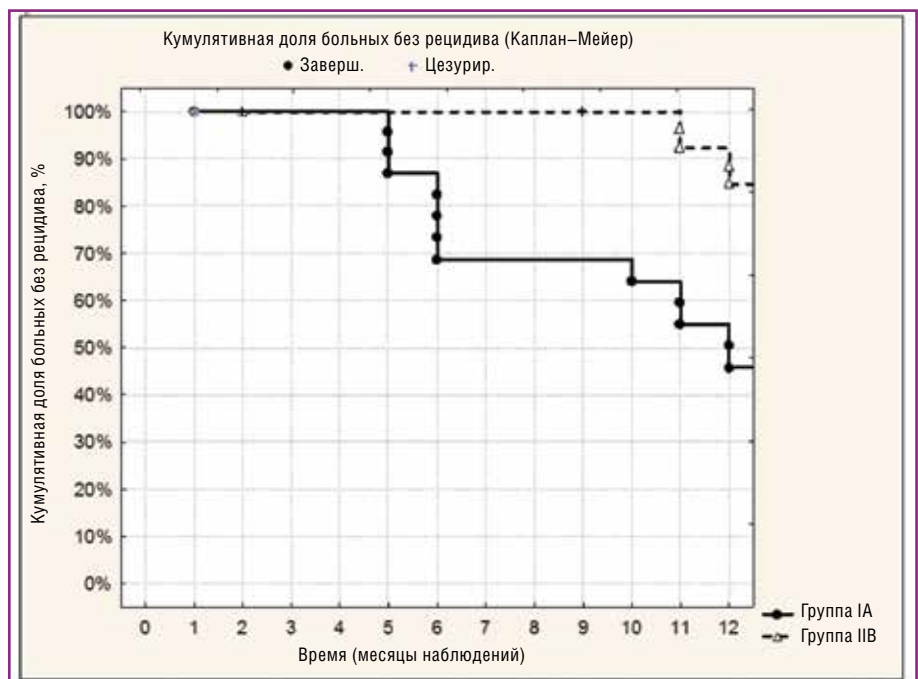


Рис. 5. График кривой выживаемости Каплана–Мейера больных СРК

Несомненный терапевтический эффект обусловлен прямым противовоспалительным действием бутирата кальция, входящего в состав Закофалька. Под действием бутирата происходит снижение секреции провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-8), оксида азота, γ -интерферона), снижается кишечная экспрессия TLR-4, избыточная продукция которого обуславливает провоспалительный эффект, а также стимулируется высвобождение цитокина ИЛ-10, оказывающего противовоспалительное действие [12, 15, 30]. Масляная кислота оказывает не только противовоспалительное действие, но и снижает висцеральную гиперчувствительность толстой кишки, возможно, вследствие модуляции активности 5-гидрокситриптамина (серотонина) — нейротрансмиттера, выделение которого стимулирует бутират, что может приводить к повышению адаптации рецепторного аппарата кишки к растяжению. Также бутират инактивирует в слизистой оболочке толстой кишки активность TRPV1-рецепторов, являющихся одними из важнейших интеграторов болевых и воспалительных стимулов. Масляная кислота ингибирует гистондеацетилазу (HDAC), что приводит к апоптозу микроглии и предотвращает повреждение рецепторного аппарата кишки, тем самым снижая висцеральную гиперчувствительность. Не подвергается сомнению влияние масляной кислоты на водно-электролитный обмен

в толстой кишке. Практически у всех больных СРК имеет место нарушение флоры толстой кишки. В исследовании M. Pozuelo [11], посвященном изучению состава микробиоты толстой кишки у пациентов с различными типами СРК и здоровых лиц, выявлено значительное достоверное снижение количества бутират-продуцирующих бактерий у пациентов с СРК с диареей и СРК смешанного типа. Закофальк позволяет восполнить дефицит бутирата у пациентов с СРК, а инулин, входящий в его состав, стимулирует рост собственной флоры, продуцирующей бутират.

Таким образом, Закофальк воздействует на важные патофизиологические механизмы СРК, что значительно повышает терапевтический эффект традиционной терапии.

Несомненно, Закофальк, содержащий масляную кислоту и инулин, на сегодняшний день является перспективным средством не только в терапии пациентов с СРК, но и в лечении и профилактике других заболеваний толстого кишечника, что требует дальнейшего изучения. ■

Литература

1. Lacy B. E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel disorders // *Gastroenterology*. 2016; 150: 1393–1407.
2. Drossman D. A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV // *Gastroenterology*. 2016; 150 (6): 1262–1279.
3. Ручкина И. Н. Синдром раздраженного кишечника

- ника. Дис. канд. мед. наук. М., 1996.
4. *Chen L., Ilham S.J., Feng B.* Pharmacological Approach for Managing Pain in Irritable Bowel Syndrome: A Review Article // *Anesth Pain Med.* 2017; 7 (2): 427–447.
 5. *Koloski N.A., Boyce P.M., Jones M.P.* et al. What level of IBS symptoms drives impairment in health-related quality of life in community subjects with irritable bowel syndrome? // *Qual Life Res.* 2012; 21: 829–836.
 6. *Lembo T., Naliboff B., Munakata J.* et al. Symptoms and visceral perception in patients with pain-predominant irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 1320–1326.
 7. *Mangel A., Northcutt A.* Review article: the safety and efficacy of alosetron, a 5HT₃ receptor antagonist, in female irritable bowel syndrome patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999; 13 (Suppl. 2): 77–82.
 8. *Маев И. В., Черемушкин С. В., Кучерявый Ю. А.* Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способах ее коррекции. М.: Прима Принт, 2016. 64 с.
 9. *Holtmann G.J., Ford A.C., Talley N.J.* Pathophysiology of irritable bowel syndrome // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1: 133–146.
 10. *Ohman L., Simrén M.* Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 7 (3): 163–173.
 11. *Pozuelo M.* et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome // *Sci. Rep.* 2015, 5, 12693. DOI: 10.1038/srep12693.
 12. *Martin-Viñas J. J., Quigley E. M.* Immune response in irritable bowel syndrome: A systematic review of systemic and mucosal inflammatory mediators // *J Dig Dis.* 2016; 17 (9): 572–558.
 13. *Vanner S.J.* et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science // *Gastroenterology.* 2016; 150: 1280–1291.
 14. *Barbara G., Cremon C., Carini G.* et al. The immune system in irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol Motil.* 2011; 17 (4): 349–359.
 15. *Bashashati M., Rezaei N., Shafieyou A.* et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Neurogastroenterol Motil.* 2014; 26 (7): 1036–1048.
 16. *Ford A.C., Talley N.J., Spiegel B.M.* et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and metaanalysis // *BMJ.* 2008, Nov 13; 337.
 17. *Ульянин А. И., Полуэктов Ю. М., Полуэктова Е. А., Павлов Ч. С., Ивашкин В. Т.* Отдаленные результаты лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника // *Рос журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2018; 28 (1): 26–32.
 18. *Ардатская М. Д.* Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения. М.: Прима Принт, 2016. 72 с.
 19. *Ардатская М. Д., Топчий Т. Б., Лощина Ю. Н., Калашникова М. А.* Клиническая эффективность масляной кислоты и инулина в купировании болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженного кишечника // *Лечащий Врач.* 2015, № 12.
 20. *Маев И. В., Оганесян Т. С., Кучерявый Ю. А., Черемушкин С. В., Баркова Т. В., Кривобородова Н. А., Черемушкина Н. В.* Комбинированная терапия при синдроме раздраженного кишечника: контроль моторики кишечника, кишечного транзита и висцеральной гиперчувствительности // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2015, № 5.
 21. *Немцов В. И.* Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении // *Лечащий Врач.* 2015. № 6. С. 60.
 22. *Топчий Т. Б., Ардатская М. Д.* Клиническое значение висцеральной гиперчувствительности у пациентов с СРК // *Как повысить эффективность терапии болевого синдрома у пациентов с СРК. Клинический опыт применения масляной кислоты в лечении синдрома раздраженного кишечника.* Сб. науч.-практ. ст. / Под ред. М. Д. Ардатской. М.: Прима Принт, 2016.
 23. *Banasiewicz T.* et al. Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome // *Colorectal Dis.* 2013, Feb.
 24. *Scarpellini E.* Efficacia del butirrato nel trattamento della variante diarroica della syndrome del colon irritable // *Digestive and Liver Disease.* 2007.
 25. *Tarnowski W.* et al. Outcome of treatment with butyric acid in irritable bowel syndrome — preliminary report // *Gastroenterol Prakt.* 2011.
 26. <http://patentscope.wipo.int/search/en/result.jsf>.
 27. *Андреев Д. Н., Заборовский А. В.* и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017; 27 (1): 4–11.
 28. *Ивашкин В. Т.* и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016; 25 (4): 71–80.
 29. *Filipovic B., Forbes A., Tepes B.* Current Approaches to the Functional Gastrointestinal Disorders // *Gastroenterol Res Pract.* 2017; 2017: 4957154.
 30. *Hamer H., Jonkers D., Venema K.* et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 27. P. 104–119.