

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr623270>

Нутритивная поддержка в составе комплексной терапии клостридиальной инфекции

А.С. Иванова¹, О.А. Обухова²¹ Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих, Москва, Россия;² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

С целью изучения современных принципов диагностики, лечения и профилактики клостридиальной инфекции выполнен анализ публикаций по теме в медицинских базах eLibrary, PubMed, Medline (2004–2023 гг.). На основании полученных данных представлена современная концепция этиологии, патогенеза, методов лечения заболевания с использованием специализированных принципов диетотерапии и нутритивной поддержки. Показано, что на сегодняшний день клостридиальная инфекция — одна из самых опасных внутрибольничных инфекций, диагностика которой достаточно сложна. Своевременное тестирование и чёткий диагностический алгоритм позволяют выявить заболевание на ранних сроках его развития. Основными терапевтическими агентами остаются ванкомицин и метронидазол, однако эффективность последнего ставится под сомнение недавними исследованиями. Очевидно, что необходимы дальнейшие клинические исследования по изучению целевой популяции применения безлтоксумаба и по регламентированию использования метода трансплантации фекальной микробиоты, который представляется многообещающим. Специализированная энтеральная смесь, обогащённая натуральным противовоспалительным фактором роста TGF- β 2, обладает патогенетическим эффектом, ускоряя заживление слизистой оболочки толстой кишки и улучшая нутритивный статус на длительное время. Профилактика клостридиальной инфекции во многом обеспечивается мерами гигиены, а также рациональным применением антибиотиков.

Ключевые слова: *Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция; нутритивная поддержка; TGF- β 2 обогащённое энтеральное питание.

Как цитировать:

Иванова А.С., Обухова О.А. Нутритивная поддержка в составе комплексной терапии клостридиальной инфекции // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 3. С. 165–175. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr623270>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr623270>

Nutritional support as a part of complex therapy for clostridial infection

Anastasia S. Ivanova¹, Olga A. Obukhova²

¹ State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia;

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ABSTRACT

In order to study modern principles of diagnosis, treatment and prevention of clostridial infection, an analysis of publications on the topic in the medical databases eLibrary, PubMed, Medline (2004–2023) was carried out. Based on the data obtained, a modern concept of etiology, pathogenesis, and methods of treating the disease using specialized principles of diet therapy and nutritional support is presented. It has been shown that today clostridial infection is one of the most dangerous nosocomial infections, the diagnosis of which is quite difficult. Timely testing and a clear diagnostic algorithm make it possible to identify the disease in the early stages of its development. Vancomycin and metronidazole remain the main therapeutic agents, but the effectiveness of the latter has been questioned by recent studies. It is clear that further clinical studies are needed to study the target population of bezlotoxumab and regulate the use of fecal microbiota transplantation, which appears to be promising. A specialized enteral mixture enriched with the natural anti-inflammatory growth factor TGF- β 2 has a pathogenetic effect, accelerating the healing of the colon mucosa and improving nutritional status for a long time. Prevention of clostridial infection is largely ensured by hygiene measures, as well as the rational use of antibiotics.

Keywords: *Clostridium difficile*-associated infection; nutritional support; TGF- β 2 enriched enteral nutrition.

To cite this article:

Ivanova AS, Obukhova OA. Nutritional support as a part of complex therapy for clostridial infection. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(3):165–175. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr623270>

Submitted: 13.11.2023

Accepted: 13.12.2023

Published online: 05.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Современную медицину невозможно представить без применения антибиотиков, которые широко используются для профилактики и лечения инфекционных осложнений во всех областях медицины. Платой за успех становятся побочные эффекты, в том числе антибиотик-ассоциированная диарея. Наиболее частым патогеном, который приводит к развитию данного осложнения, является *Clostridium difficile* (*C. difficile*).

Это грамположительная анаэробная спорообразующая токсин-продуцирующая палочка, чьи споры передаются фекально-оральным путём. Возбудитель широко представлен в окружающей среде — резервуаром являются люди (инфицированные пациенты и бессимптомные носители), животные-переносчики (собаки, кошки, свиньи, птицы и т.д.), а также предметы окружающей среды [1].

Еще в 1970 г. J. Bartlett выявил связь между наличием патогена и колитом, развивающимся после применения клиндамицина [2]. В 1974 г. F.J. Tedesco и соавт. подтвердили это, обнаружив, что у 21% пациентов, получавших клиндамицин, развилась диарея [3, 4]. При дальнейшем эндоскопическом исследовании у 50% пациентов был диагностирован псевдомембранозный колит.

Термин «*Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция» (CDI) обусловлен негативным влиянием *C. difficile* на толстую кишку, частью микробиоты которого и является патоген [1]. В конце XX века заболеваемость CDI заметно возросла и в настоящее время стала одной из наиболее значимых внутрибольничных инфекций [5]. Чаще всего CDI возникает как осложнение антибактериальной терапии, однако также может возникнуть у онкологических больных, проходящих лекарственное противоопухолевое лечение, и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [6, 7].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Споры бактерии *C. difficile* способны сохранять жизнеспособность вне организма хозяина в течение нескольких месяцев. Они устойчивы к высоким температурам, воздействию кислорода, кислот, а также к дезинфекции, в том числе к спиртовым санитайзерам. Единственные действенные методы предотвращения распространения патогена — механическое мытьё рук проточной водой с мылом, использование перчаток, а также изоляция больных [7–13].

Просвет толстой кишки человека — практически бескислородная среда. Это позволяет *C. difficile* выживать, размножаться и продуцировать токсины, вызывающие колит. Важную роль в этом процессе играют вторичные желчные кислоты. Как известно, первичные желчные кислоты (холевая, хенодезоксихолевая) синтезируются в печени из холестерина и секретируются в кишечник после приёма пищи. Около 95% из них реабсорбируются обратно, а оставшиеся под действием кишечной микробиоты превращаются во вторичные желчные кислоты (дезоксихолевую

и литохолевую). Было отмечено, что у пациентов с CDI отмечается снижение концентрации вторичных желчных кислот по сравнению со здоровой популяцией. Позже было показано, что уменьшение продукции вторичных желчных кислот способствует созреванию спор *C. difficile* и повышает вероятность возникновения колита [1, 3, 13–15].

Основной защитный механизм — естественная микрофлора кишечника. Антибиотики, нарушая баланс микрофлоры толстой кишки, становятся основным фактором риска развития CDI. Однако возникновение характерной клинической картины отмечается не у всех пациентов, и часть из них остаётся бессимптомными носителями [1, 3, 8–10].

Вирулентность *C. difficile* обусловлена в первую очередь продуцируемыми ею токсинами, которые повреждают цитоскелет эпителиальных клеток кишки, приводя к нарушению плотных контактов. Следующие за этим повышение проницаемости стенки кишечника, выделение провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИФ- γ и лейкотриен В₄) и развитие местной воспалительной реакции приводят к нарушению целостности кишечного барьера и утрате его функциональности.

Два основных токсина *C. difficile*, токсин А и токсин В, способны провоцировать развитие CDI независимо друг от друга, однако доминирующая роль в патогенезе заболевания принадлежит токсину В. У некоторых штаммов имеется дополнительный третий токсин — *C. difficile* трансфераза, или бинарный токсин (CDT), клиническая роль которого до конца не определена [1, 13–16].

Развившаяся воспалительная реакция может приводить к образованию на поверхности слизистой оболочки кишечника псевдомембран — дискретных жёлто-белых бляшек, которые легко смещаются и в тяжёлых случаях могут сливаться (рис. 1). Они представляют собой

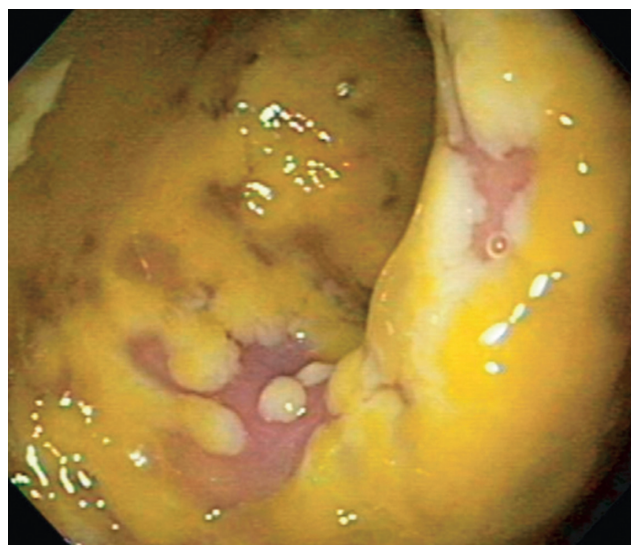


Рис. 1. Эндоскопическая картина псевдомембран на поверхности слизистой оболочки толстой кишки (открытый источник).

Fig. 1. Endoscopic picture of pseudomembranes on the surface of the mucous membrane of the large intestine (open source).

микроизъязвления, покрытые плёнкой, состоящей из разрушенных клеток кишечника, нейтрофилов и фибрина. В этом случае речь идёт о развитии псевдомембранозного колита [15, 16]. Наиболее часто поражается дистальный сегмент толстой кишки, а инкубационный период заболевания точно не определён.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА *C. DIFFICILE*-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ

Клинические проявления CDI варьируют в широком диапазоне от бессимптомного носительства до токсического мегаколона. Типичные симптомы CDI включают водянистую диарею (более 3 случаев неоформленного стула за 24 часа), анорексию, слабость, тошноту и лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов. Анализ кала на скрытую кровь часто бывает положительным, хотя активное кровотечение наблюдается редко. Симптомы клостридиальной инфекции, как правило, начинают проявляться спустя 5–10 дней после старта антибиотикотерапии, но могут возникнуть как в первый день лечения антибиотиками, так и в течение 2 месяцев после их отмены [12, 17–20].

Чаще всего отмечается диарея лёгкой степени тяжести, и большинство пациентов спонтанно выздоравливают через 5–10 дней после отмены антибиотиков. При более тяжёлых клинических проявлениях отмечается вздутие живота, клинически значимое обезвоживание, гипоальбуминемия с периферическими отёками, развитие гиповолемического шока. Неблагоприятное течение заболевания может приводить к перфорации толстой кишки, развитию токсического мегаколона, паралича кишечника, почечной недостаточности. В крайне тяжёлых случаях возможно развитие системных осложнений — синдрома системного воспалительного ответа, сепсиса и септического шока [12, 13, 17–20].

Уровень смертности непосредственно от клостридиальной инфекции оценивается в 5%, тогда как смертность, связанная с развитием осложнений, достигает 15–25%, а при возникновении септических осложнений — 34% [3]. При развитии псевдомембранозного колита летальность составляет 30%, а в случае отсутствия специфического лечения отмечается стопроцентная смертность [10]. Неблагоприятный исход ассоциирован с пожилым возрастом, высоким лейкоцитозом, гипоальбуминемией и высоким уровнем креатинина.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА *C. DIFFICILE*-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ

Следует исключать CDI у любого пациента с диареей, который получал антибиотики в течение предыдущих 3 месяцев, недавно был госпитализирован, и/или у которого диарея возникла в течение 48 часов или более после

госпитализации [8]. Известно, что непродолжительное применение антимикробных препаратов также может приводить к развитию CDI — например, после однократного применения клиндамицина в виде аппликации дентальной мази в стоматологии [10]. Факторами риска являются пожилой возраст (лица старше 65 лет), послеоперационный период, продолжительная госпитализация, наличие хронических воспалительных заболеваний кишечника, сахарного диабета, злокачественного новообразования [6, 8, 10].

Патогномичным симптомом считается выявление токсинов *C. difficile*. В настоящее время для диагностики доступно несколько методов, в том числе обнаружение в образце кала собственно *C. difficile*, токсинов патогена или его токсигенных штаммов [7].

На сегодняшний день эндоскопическое исследование не является обязательным этапом диагностики. Колоноскопия показана в тех случаях, когда возникают трудности в диагностическом поиске — например, сочетание типичной клинической картины CDI с отрицательными результатами тестов на *C. difficile*, подозрение на альтернативный диагноз, отсутствие ответа на стандартный курс антибиотиков и т.д. [7].

КЛАССИФИКАЦИЯ КЛОСТРИДИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

В настоящее время единых критериев градации тяжести заболевания не существует. Первый действительно структурированный подход к определению тяжести течения CDI и выделению подгрупп с повышенным риском осложнений и развития рецидивов был предложен ESCMID (Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний) в 2014 г. [11]. Критерии включают симптомы и признаки, разделённые на 4 подгруппы: результаты физикального обследования, результаты эндоскопических исследований, визуализация методами лучевой диагностики, лабораторные показатели.

Согласно клиническим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов, Научного общества гастроэнтерологов России и Общества гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад» по диагностике, лечению и профилактике инфекции *C. difficile*, в классификации клостридиальной инфекции различают нетяжёлое, тяжёлое и осложнённое течение первого эпизода, а также первый и последующие рецидивы инфекции (табл. 1). В зависимости от вырабатываемых токсинов выделяют клостридиальную инфекцию с продукцией CdtA, CdtB, CdtA + CdtB, CDT, CdtA + CdtB + CDT — с указанием даты идентификации токсинов в биообразцах кала [7].

ЛЕЧЕНИЕ *C. DIFFICILE*-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ

Лечение CDI зависит от клинической картины заболевания. Бессимптомное наличие токсина *C. difficile* в кале

Таблица 1. Классификация клостридиальной инфекции [7]

Table 1. Classification of clostridial infection [7]

Вариант течения	Клинико-лабораторные критерии
Носительство <i>C. difficile</i>	Наличие положительного анализа на антигены <i>C. difficile</i> при отрицательных анализах кала на токсины и отсутствии диарейного синдрома
Первый эпизод, нетяжёлое течение	Диарея (по Бристольской шкале — тип 5, 6 или 7; частота — 3 и более раз в сутки); лихорадка до 38,5 °С; лейкоцитоз <15×10 ⁹ /л; креатинин сыворотки крови <1,5 мг/дл (132,6 мкмоль/л)
Первый эпизод, тяжёлое течение	Водянистая диарея с кровью; лихорадка более 38,5 °С; лейкоцитоз ≥15×10 ⁹ /л; креатинин сыворотки крови ≥1,5 мг/дл (132,6 мкмоль/л)
Первый эпизод, осложнённое течение	Гипотензия/шок; острое почечное повреждение; угнетение сознания; токсический мегаколон
Первый и последующие рецидивы	Появление диареи и положительных тестов на наличие токсинов бациллы в течение 8 недель после лечения первого эпизода инфекции

не является показанием к терапии [5, 9]. Более того, при лёгком течении CDI, напрямую связанном с приёмом антибиотиков, рационально сначала ограничиться отменной антибактериальной терапией и выбрать тактику наблюдения за пациентом на протяжении 48 часов [12]. Однако при ухудшении состояния терапия CDI должна быть начата незамедлительно [7].

Консервативное лечение

Основной метод лечения CDI — антибактериальная терапия, направленная на борьбу с *C. difficile*. Основными препаратами для лечения CDI на сегодняшний день являются метронидазол и ванкомицин.

В самых первых исследованиях, сравнивавших эффективность данных препаратов, отмечалась одинаковая их эффективность, а также сопоставимая частота рецидивов после их применения, однако к дизайну этих исследований есть ряд вопросов: исследования были не ослеплёнными и включали ограниченное число пациентов. Тем не менее по результатам этих двух работ метронидазол был признан препаратом выбора для лечения CDI в силу меньшей стоимости и отсутствия потенциального увеличения резистентных к ванкомицину микроорганизмов [3, 8, 9, 21].

Несколько последующих исследований показали одинаковую эффективность двух препаратов для лечения CDI лёгкой формы, однако при тяжёлых формах успех лечения был выше у ванкомицина. Это привело к тому, что метронидазол был признан препаратом выбора при неосложнённой CDI, а ванкомицин — при тяжёлой форме заболевания [3, 17, 21].

Однако опубликованный в 2014 г. анализ результатов двух идентичных, многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, контролируемых исследований

эффективности с параллельным дизайном показал преимущество ванкомицина перед метронидазолом (81,1% против 72,7%, $p=0,02$) [22]. Большой метаанализ, проведённый R.L. Nelson и соавт. в 2017 г., подтвердил преимущество ванкомицина перед метронидазолом при лечении CDI [23]. Более того, ещё одно ретроспективное исследование показало, что риск 30-дневной смертности среди пациентов, получавших ванкомицин, был статистически значимо ниже, чем у пациентов, получавших метронидазол [24].

При лечении CDI тяжёлого течения возможно использование тигециклина. Ретроспективное обсервационное когортное исследование показало, что у пациентов, получавших этот препарат, наблюдался лучший клинический эффект (75,6% пациентов из группы тигециклина по сравнению с 53,3% из группы стандартной терапии, $p=0,02$), более лёгкое течение заболевания и меньшее количество септических осложнений по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию. Однако два других ретроспективных исследования, подтвердившие безопасность препарата у тяжело инфицированных пациентов, не показали значимого улучшения клинического эффекта или снижения частоты рецидивов по сравнению со стандартной терапией. По всей видимости, тигециклин следует рассматривать как альтернативу метронидазолу в качестве дополнения к ванкомицину при тяжёлом течении заболевания [21]. Кроме того, показания для лечения CDI тигециклином ограничены из-за широкого спектра активности препарата и возможности формирования антибиотикорезистентности других микроорганизмов [7].

В 2011 г. Управление по санитарному надзору над качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило новый препарат из группы макролидов для лечения

CDI — фидаксомицин[®]. Это бактерицидный антибиотик узкого спектра действия, направленный против грамположительных возбудителей, который не активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов и сохраняет нормальную микробиоту желудочно-кишечного тракта [20]. При лечении CDI фидаксомицин[®] показал эффективность, сравнимую с ванкомицином, и более высокую эффективность в снижении рецидивов — 15% у пациентов, получавших фидаксомицин[®], против 25% пациентов, получавших ванкомицин [3].

Помимо антибиотиков, для консервативной терапии CDI используется безлтоксумаб — человеческое моноклональное антитело, которое связывается с токсином *C. difficile* и нейтрализует его действие [25]. Этот препарат используется для лечения и предотвращения рецидивов CDI в комбинации с антибиотиками. Исследование, в котором приняли участие более 2500 пациентов, показало, что применение безлтоксумаба в сочетании со стандартной пероральной антибактериальной терапией показало значительно более низкую частоту рецидивов инфекции, чем пероральная монотерапия антибиотиками (17% против 28%). Однако его использование ограничено высокой стоимостью и потенциальными побочными эффектами. В группе пациентов, получавших безлтоксумаб, частота развития острой декомпенсированной сердечной недостаточности была достоверно выше по сравнению с группой плацебо (12,7% против 4,8% соответственно) [3, 11].

В настоящее время основными препаратами для лечения CDI в Российской Федерации являются ванкомицин и метронидазол в различных дозировках [7]. В последних рекомендациях IDSA (Американское общество инфекционистов), SHEA (Американское общество эпидемиологии здравоохранения), а также в российских клинических рекомендациях, в комплексном лечении повторных рецидивов для использования вместе с ванкомицином было одобрено применение рифаксимины [7, 20].

В российских клинических рекомендациях для лечения лёгкой и среднетяжёлой формы CDI препаратом выбора всё ещё остаётся метронидазол (500 мг внутрь три раза в день в течение 10 дней). Ванкомицин рекомендовано назначать только при отсутствии клинического эффекта спустя 5–7 дней (внутри в дозе 125 мг 4 раза в день в течение 10 дней) [7]. Стоит, однако, отметить, что европейские и американские рекомендации 2021 г. единогласно признают метронидазол наименее эффективным препаратом, отдавая предпочтение ванкомицину и фидаксомицину[®] [20]. Учитывая данный факт, а также проведённый анализ литературы и недоступность фидаксомицина[®] в РФ, кажется логичным применение ванкомицина в первой линии терапии даже у пациентов с лёгкой или среднетяжёлой формой CDI.

В вопросах лечения тяжёлой формы CDI больше единства: во всех трёх вариантах клинических рекомендаций предлагается назначать ванкомицин (125 мг 4 раза в день в течение 10 дней).

В случае фульминантного течения заболевания рекомендовано комбинированное лечение — назначение ванкомицина (внутри, в дозе 500 мг 4 раза в день) вместе с метронидазолом (в дозе 500 мг три раза в день, внутривенно). При невозможности введения препарата внутри ванкомицин назначается ректально в микроклизмах [7]. При неэффективности данной схемы метронидазол может быть заменён на тигециклин [7, 12].

При рецидивах CDI в российских рекомендациях предлагается использовать ванкомицин в дозе 500 мг 4 раза в день в течение 10 дней [7]. В зарубежных рекомендациях доза существенно ниже [11, 20]. Кроме того, для лечения рецидивов может использоваться препарат безлтоксумаб, который в европейских рекомендациях является препаратом выбора уже при первом рецидиве, а в американских рассматривается как дополнение к антибиотикотерапии (при необходимости). Этот препарат недавно был зарегистрирован в Российской Федерации, но пока его использование чётко не регламентировано. Беременным и кормящим женщинам следует назначать ванкомицин — внутри, в стандартных дозах [7].

Хирургическое лечение

В случае тяжёлого течения и отсутствия эффекта от проводимой консервативной терапии в течение 3–5 суток, при фульминантном течении или при возникновении осложнений CDI (перфорация кишечника, токсический мегаколон) требуется экстренное оперативное вмешательство [7].

Другие методы лечения

Альтернативным методом лечения CDI является трансплантация фекальной микробиоты. Показано, что этот метод имеет статистически более высокий уровень ответа при рецидивирующем CDI по сравнению с медикаментозной терапией, в то время как клинический результат от медикаментозного лечения или фекальной трансплантации при впервые диагностированном CDI сопоставим [26, 27]. В нашей стране имеются сообщения об успешной фекальной трансплантации, однако использование этого метода не регламентировано [7, 28].

Диетотерапия и лечебное питание при клостридиальной инфекции — важная составляющая комплексной терапии пациентов, с помощью которой удаётся изменить течение заболевания и улучшить результаты его лечения. Основными задачами лечебного питания являются достаточное поступление макро- и микронутриентов, ликвидация дефицита нутриентов, развивающегося вследствие их повышенной потребности и самостоятельного ограничения в питании, а также снижение токсической реакции (детоксикация питанием) и коррекция изменений микробиоты кишечника [7, 29].

Показана механически и химически щадящая диета во всех приёмах пищи, режим дробного питания (6–8 приёмов); маленький объём порций (50–200 г

на 1 приём пищи); суточное потребление поваренной соли менее 6–10 грамм. Энергетическая ценность рациона при CDI должна составлять 30–35 ккал/кг массы тела в день, поступление белка — 1,2–1,5 г/кг массы тела в день, а количество микронутриентов (микроэлементов, витаминов) должно компенсировать имеющийся дефицит [30]. Для коррекции анемии возможно применение как пероральных, так и парентеральных препаратов железа [31]. Рацион питания должен поддерживать моторику кишечника и содержать пребиотики (инулин, пектин, пищевые волокна).

Рекомендовано исключить продукты, провоцирующие в кишечнике брожение и гниение (жареное мясо, алкоголь, газированные напитки, хлебобулочные изделия, бобовые, необработанные термически овощи и фрукты). Не следует употреблять в пищу стимуляторы желчеотделения (жирные продукты, отруби, овощные соки, сырые овощи и фрукты) и секретию желудка (крепкие наваристые супы, сало, жареные блюда, солёные сыры, крепкий чай и кофе). Кроме того, не рекомендуются продукты, богатые L-глицином — ко-фактором образования вегетативных форм *C. difficile* (яйца, сырое мясо, молочные продукты, тыква, бананы, фенхель) [7, 29].

Нутритивная поддержка

Длительная диарея и детоксикация питанием приводят к развитию белково-энергетической недостаточности. В этой связи проведение искусственного питания становится актуальным.

Недостаточность питания у пациентов с CDI рассматривается как многофакторная проблема, которая включает снижение перорального приёма, мальабсорбцию, увеличение метаболических нарушений и взаимодействие лекарств и питательных веществ. Показано, что до 40% пациентов с CDI имеют дефицит питания. Это приводит к увеличению продолжительности госпитализации и стоимости лечения. В тяжёлых случаях у госпитализированных пациентов с CDI, имеющих нутритивную недостаточность на фоне нарушения функции кишечника и неспособности утилизировать пероральное или энтеральное питание (ЭП), может быть назначена парентеральная нутритивная поддержка. Однако использование парентерального питания в нашей стране возможно только в госпитальных условиях. При первой возможности необходимо переходить на дополнительное ЭП, которое можно продолжить после выписки из стационара.

Согласно клиническим рекомендациям ESPEN (Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма), при неадекватном поступлении нутриентов с обычной диетой предлагается назначение искусственного питания. Методом выбора считается более физиологичное ЭП, а именно сипинг полимерных энтеральных смесей в объёме 600 ккал в сутки. Учитывая, что положительное влияние аргинина и глутамина на клиническое течение

и концентрацию медиаторов воспаления при CDI не доказано, их рутинное использование не рекомендуется, как и применение полуэлементных питательных смесей (по той же причине) [29].

В этой связи препаратом выбора становится уникальная по своему составу энтеральная смесь «Модулен IBD» (Nestlé, Швейцария), в состав которой входит натуральный противовоспалительный фактор роста (трансформирующий фактор роста $\beta 2$, TGF- $\beta 2$), снижающий концентрацию ИЛ-1, ИЛ-8 и ИФ- γ . Это позволяет уменьшить проявления хронического воспаления и добиться повышения ассимиляции нутриентов. Применение «Модулена IBD» в качестве сипинга в объёме 400–600 мл в день в течение 12–14 дней у больных с обострением воспалительных заболеваний кишечника позволяет увеличить мышечную массу, а также повысить запасы соматического и висцерального белка [32].

Активное противовоспалительное действие обогащённого TGF- $\beta 2$ ЭП на слизистую оболочку кишечника, сопровождающееся гистопатологическими реакциями, вызывает клиническую ремиссию CDI. Это связано с заживлением мукозы и снижением уровня провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-8 и ИФ- γ , в слизистой оболочке терминального отдела подвздошной и толстой кишки и увеличением концентрации TGF- $\beta 2$ в терминальном отделе подвздошной кишки. Можно предположить, что клиническая ремиссия CDI при ЭП смесью «Модулен IBD» является в большей степени результатом уменьшения воспалительного процесса, чем улучшения нутритивного статуса пациента [33]. Так, K. Bannerjee и соавт. показали, что сначала отмечается противовоспалительный эффект обогащённого TGF- $\beta 2$ ЭП, а затем происходит улучшение нутритивного статуса, которое сохраняется на протяжении длительного времени [34]. ЭП, использованное в этом исследовании, содержало TGF- $\beta 2$, который рассматривается авторами как патогенетический компонент лечения CDI.

Сходные результаты были продемонстрированы в ретроспективном исследовании у детей, в котором получены статистически достоверные результаты снижения клинической активности CDI и улучшения нутритивного статуса пациентов после применения обогащённого TGF- $\beta 2$ ЭП по сравнению с пациентами, получавшими стандартные смеси [35]. Более того, в проспективном исследовании, выполненном на популяции больных со среднетяжёлой формой болезни Крона, не только обнаружена корреляция между достаточным поступлением белка и энергии с обогащённым TGF- $\beta 2$ ЭП, но и выявлена связь с клиническим ответом на проведённую комплексную терапию. Кроме того, в группе «Модулена IBD» отмечалось снижение уровня цитокинов, подтверждая потенциальную роль TGF- $\beta 2$ как стимулятора заживления слизистой оболочки толстой кишки [36].

Исследования по оценке эффективности «Модулена IBD» при CDI немногочисленны, однако результаты

применения препарата весьма обнадеживающие. Так, Т. Karakan и соавт. показали, что в смешанной популяции больных воспалительными заболеваниями кишечника (CDI и болезнь Крона) полный перевод больных на ЭП «Модуленом IBD» (в дополнение к медикаментозному лечению) в течение 6 недель позволил добиться улучшения показателей нутритивного статуса (статистически значимое повышение альбумина, преальбумина), а также значительно снизить число дефекаций (с 14 ± 3 до 5 ± 2 , $p < 0,01$). Авторы также отметили хорошую переносимость препарата и готовность пациентов к его длительному приёму [37]. М. Agin и соавт. на фоне стандартной лекарственной терапии в течение 8 недель назначали подросткам с болезнью Крона и CDI «Модулен IBD» как дополнение к пищевому рациону (50% суточной потребности в энергии). У пациентов с CDI, получавших «Модулен IBD», ремиссия заболевания наступала быстрее (62% в группе «Модулен IBD» против 16% в группе стандартной терапии), а также быстрее восстанавливались показатели массы тела и роста [38].

Эффективность «Модулена IBD» была продемонстрирована на примере 133 взрослых больных, перенёвших аллогенную трансплантацию костного мозга. На 28-е сутки после трансплантации пациенты, принимавшие более 50% расчётного количества ЭП, обогащённого TGF- β 2, имели менее выраженную нутритивную недостаточность, в этой группе реже отмечалось развитие реакции «трансплантат против хозяина», тяжёлых мукозитов и пневмонии. Длительность госпитализации в исследуемой группе также была короче. Кроме того, расчётная медиана общей выживаемости в группе ЭП составила 33 месяца, а в контрольной — 25,1 месяца ($p=0,03$) [39].

Таким образом, применение ЭП с TGF- β 2 у больных с воспалительными заболеваниями кишечника имеет большой потенциал и заслуживает дальнейшего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день CDI — мировая проблема и одна из самых опасных внутрибольничных инфекций. Госпитализированные пожилые пациенты, получающие антибиотики, подвергаются наибольшему риску развития CDI.

Диагностика этой инфекции до сих пор является непростой задачей. Тестирование следует начинать при диарее, связанной с оказанием медицинской помощи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Riley T.V. Clostridium. In: Irving W.L., Medical Microbiology: A Guide to Microbial Infections: Pathogenesis, Immunity, Laboratory Investigation and Control. Barer M.R., Swann A., Perera N., editors. Elsevier, 2019.
2. Bartlett J.G., Onderdonk A.B., Cisneros R.L. Clindamycin-associated colitis in hamsters: protection with vancomycin // Gastroenterology. 1977. Vol. 73, 4 Pt 1. P. 772–776.

Диагностический алгоритм должен быть как минимум двух-этапным, включая чувствительный метод скрининга и более специфический метод обнаружения свободных токсинов.

Лечение инфекции *C. difficile* в России в настоящее время основано на двух препаратах: ванкомицине и метронидазоле, однако эффективность последнего ставится под сомнение новейшими исследованиями. Очевидно, необходимы дальнейшие клинические исследования по изучению целевой популяции применения безлктоксумаба и регламентирования использования метода трансплантации фекальной микробиоты, который представляется многообещающим.

Специализированная энтеральная смесь, обогащённая натуральным противовоспалительным фактором роста (TGF- β 2), обладает патогенетическим эффектом, ускоряя заживление слизистой оболочки толстой кишки и улучшая нутритивный статус на длительное время.

Очень важно помнить, что профилактика CDI заключается в таких гигиенических мерах, как мытьё рук, ношение перчаток, надлежащее обеззараживание медицинских изделий и окружающей среды, а также в рациональном применении антибиотиков.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и публикации статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFO

Funding source. This review was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

3. Czepiel J., Drózd M., Pituch H., et al. Clostridium difficile infection: review // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019. Vol. 38. P. 1211–1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6
4. Tedesco F.J., Barton R.W., Alpers D.H. Clindamycin-associated colitis. A prospective study // Ann Intern Med. 1974. Vol. 81, N 4. P. 429–433. doi: 10.7326/0003-4819-81-4-429

5. Hookman P., Barkin J.S. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis // *World J Gastroenterol*. 2009. Vol. 15, N 13. P. 1554–1580. doi: 10.3748/wjg.15.1554
6. Avi P., Ben Izhar Sh., Orna N., et al. Clostridium difficile infection: associations with chemotherapy, radiation therapy, and targeting therapy treatments // *Curr Med Chem*. 2016. Vol. 23, N 39. P. 4442–4449. doi: 10.2174/0929867323666161028162018
7. Драпкина О.М., Лазебник Л.Б., Бакулин И.Г., и др. Инфекция Clostridioides difficile: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов, Научного общества гастроэнтерологов России, Общества гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад» // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023. № 2. С. 4–32. EDN: TKKDIC doi: 10.31146/1682-8658-ecg-210-2-4-32
8. McDonald L.C., Coignard B., Dubberke E., et al. Recommendations for surveillance of Clostridium difficile-associated disease // *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007. Vol. 28, N 2. P. 140–145. doi: 10.1086/511798
9. Bouza E., Aguado J.M., Alcalá L., et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of Clostridioides difficile infection: An official clinical practice guideline of the Spanish Society of Chemotherapy (SEQ), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation (SEDAR) // *Rev Esp Quimioter*. 2020. Vol. 33, N 2. P. 151–175. doi: 10.37201/req/2065.2020
10. Шляпников С.А., Насер Н.Р., Батыршин И.М., и др. Антибиотик-ассоциированный колит — новая проблема в хирургии // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2020. Т. 15, № 2. С. 138–143. EDN: GDPLJK doi: 10.25881/BPNMSC.2020.62.96.024
11. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J., European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection // *Clin Microbiol Infect*. 2014. Vol. 20, Suppl. 2. P. 1–26. doi: 10.1111/1469-0691.12418
12. Van Prehn J., Reigadas E., Vogelzang E.H., et al. Guideline committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults // *Clin Microbiol Infect*. 2021. Vol. 27, Suppl. 2. P. S1–S21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038
13. Burke K.E., Lamont J.T. Clostridium difficile infection: a worldwide disease // *Gut and Liver*. 2014. Vol. 8, N 1. P. 1–6. doi: 10.5009/gnl.2014.8.1.1
14. Abt M.C., McKenney P.T., Pamer E.G. Clostridium difficile colitis: pathogenesis and host defence // *Nature Reviews Microbiology*. 2016. Vol. 14, N 10. P. 609–620. doi: 10.1038/nrmicro.2016.108
15. Elliott B., Androga G.O., Knight D.R., Riley T.V. Clostridium difficile infection: evolution, phylogeny and molecular epidemiology // *Infection, Genetics and Evolution*. 2017. Vol. 49. P. 1–11. doi: 10.1016/j.meegid.2016.12.018
16. Shen A. Clostridium difficile toxins: mediators of inflammation // *J Innate Immun*. 2012. Vol. 4, N 2. P. 149–158. doi: 10.1159/00032946
17. Hookman P., Barkin J.S. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis // *World J Gastroenterol*. 2009. Vol. 15, N 13. P. 1554–1580. doi: 10.3748/wjg.15.1554
18. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) // *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010. Vol. 31, N 5. P. 431–455. doi: 10.1086/651706
19. Ooijevaar R.E., van Beurden Y.H., Terveer E.M., et al. Update of treatment algorithms for Clostridium difficile infection // *Clin Microbiol Infect*. 2018. Vol. 24, N 5. P. 452–462. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.022
20. Johnson S., Lavergne V., Skinner A.M., et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of Clostridioides difficile infection in adults // *Clin Infect Dis*. 2021. Vol. 73, N 5. P. 1029–1044. doi: 10.1093/cid/ciab549
21. Guery B., Galperine T., Barbut F. Clostridioides difficile: diagnosis and treatments // *BMJ*. 2019. Vol. 366. doi: 10.1136/bmj.l4609
22. Johnson S., Louie T.J., Gerding D.N., et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials // *Clin Infect Dis*. 2014. Vol. 59. P. 345–354. doi: 10.1093/cid/ciu313
23. Nelson R.L., Suda K.J., Evans C.T. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. Vol. 3, N 3. P. CD004610. doi: 10.1002/14651858.CD004610.pub5
24. Stevens V.W., Nelson R.E., Schwab-Daugherty E.M., et al. Comparative effectiveness of vancomycin and metronidazole for the prevention of recurrence and death in patients with Clostridium difficile infection // *JAMA Intern Med*. 2017. Vol. 177. P. 546–553. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9045
25. Chen J., Li Y., Wang S., et al. Targeting Clostridioides difficile: New uses for old drugs // *Drug Discov Today*. 2022. Vol. 27, N 7. P. 1862–1873. doi: 10.1016/j.drudis.2022.03.021
26. Singh T., Bedi P., Bumrah K., et al. Fecal Microbiota Transplantation and Medical Therapy for Clostridium difficile Infection: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *J Clin Gastroenterol*. 2022. Vol. 56, N 10. P. 881–888. doi: 10.1097/MCG.0000000000001610
27. Hota S.S., Sales V., Tomlinson G., et al. Oral vancomycin followed by fecal transplantation versus tapering oral vancomycin treatment for recurrent Clostridium difficile infection: an open-label, randomized controlled trial // *Clin Infect Dis*. 2017. Vol. 64. P. 265–271. doi: 10.1093/cid/ciw731
28. Шедоева Л.П., Чашкова Е.Ю., Рубцов А.С. Успешный опыт применения фекальной трансплантации у пациентки с тяжёлым псевдомембранозным колитом // *Acta biomedica scientifica*. 2020. Т. 5, № 6. С. 248–253. EDN: HRYDCQ doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.32
29. Bischoff S.C., Bager P., Escher J., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in inflammatory bowel disease // *Cl Nutr*. 2023. Vol. 42, N 3. P. 352–379. doi: 10.1016/j.clnu.2022.12.004
30. Кашия Ш.П., Курмуков И.А., Обухова О.А., и др. Применение антиоксидантов в комплексной интенсивной терапии инфекционных осложнений лекарственного противоопухолевого лечения // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2012. Т. 5, № 1. С. 54–60. EDN: SYADGD
31. Обухова О.А., Курмуков И.А., Кашия Ш.П. Диагностика и лечение железодефицитной анемии в онкологии // *Онкогинекология*. 2014. № 2. С. 67–76. EDN: TAIZPH
32. Хорошилов И.Е., Иванов С.В. Энтеральное питание «Модульном IBD» как метод патогенетической терапии воспалительных

заболеваний кишечника // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 5. С. 18–22. EDN: SJWIKR

33. Fell J.M.E. Control of systemic and local inflammation with transforming growth factor beta containing formulas // *J Parenter Enteral Nutr.* 2005. Vol. 29, N 4S. P. S126–S133. doi: 10.1177/01486071050290S4S126

34. Bannerjee K., Camacho-Hübner C., Babinska K., et al. Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004. Vol. 38. P. 270–275. doi: 10.1097/00005176-200403000-00007

35. Hartman C., Berkowitz D., Weiss B., et al. Nutritional supplementation with polymeric diet enriched with transforming growth factor-beta 2 for children with Crohn's disease // *Isr Med Assoc J.* 2008. Vol. 10. P. 503–507.

36. Михайлова Т.Л., Романов Р.И., Костенко Н.В., и др. Опыт применения энтерального питания в лечении пациентов с болезнью

Крона толстой кишки и язвенным колитом // *Колопроктология.* 2006. № 1 (15). С. 19–23. EDN: MNIZKV

37. Karakan T., Ibis M., Arhan M., Unal S. PP110-MON: Exclusive enteral nutrition with TGF-beta supplements improve clinical parameters and increase nutritional status of adult patients with inflammatory bowel disease // *Clin Nutr.* 2014. Vol. 33 Suppl. 1. P. S170–S171. doi: 10.1016/S0261-5614(14)50445-1

38. Agin M., Yucel A., Gumus M., Yuksekkaya H.A., Tumgor G. The Effect of Enteral Nutrition Support Rich in TGF- β in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Childhood // *Medicina (Kaunas).* 2019. Vol. 55, N 10. P. 620. doi: 10.3390/medicina55100620

39. Morello E., Brambilla G., Bernardi S., et al. Nutritional intervention with TGF-beta enriched food for special medical purposes (TGF-FSMP) is associated with a reduction of malnutrition, acute GVHD, pneumonia and may improve overall survival in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem transplantation // *Transpl Immunol.* 2023. Vol. 81. P. 101954. doi: 10.1016/j.trim.2023.101954

REFERENCES

- Riley TV. Clostridium. In: Irving WL. *Medical Microbiology: A Guide to Microbial Infections: Pathogenesis, Immunity, Laboratory Investigation and Control.* Barer MR, Swann A, Perera N, editors. Elsevier; 2019.
- Bartlett JG, Onderdonk AB, Cisneros RL. Clindamycin-associated colitis in hamsters: protection with vancomycin. *Gastroenterology.* 1977;73(4 Pt 1):772–776.
- Czepiel J, Drózd M, Pituch H, et al. Clostridium difficile infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38:1211–1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6
- Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis. A prospective study. *Ann Intern Med.* 1974;81(4):429–433. doi: 10.7326/0003-4819-81-4-429
- Hookman P, Barkin JS. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol.* 2009;15(13):1554–1580. doi: 10.3748/wjg.15.1554
- Avi P, Ben Izhar Sh, Orna N, et al. Clostridium difficile infection: associations with chemotherapy, radiation therapy, and targeting therapy treatments. *Curr Med Chem.* 2016;23(39):4442–4449. doi: 10.2174/0929867323666161028162018
- Drapkina OM, Lazebnik LB, Bakulin IG, et al. Clostridioides difficile infection: diagnosis, treatment, and prevention Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, the Gastroenterological Scientific Society of Russia, and the North- West Society of Gastroenterologists and Hepatologists. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;(2):4–32. EDN: TKKDJC doi: 10.31146/1682-8658-ecg-210-2-4-32
- McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, et al. Recommendations for surveillance of Clostridium difficile-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(2):140–145. doi: 10.1086/511798
- Bouza E, Aguado JM, Alcalá L, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of Clostridioides difficile infection: An official clinical practice guideline of the Spanish Society of Chemotherapy (SEQ), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation (SEDAR). *Rev Esp Quimioter.* 2020;33(2):151–175. doi: 10.37201/req/2065.2020
- Shlyapnikov SA, Naser NR, Batyrshin IM, et al. The antibiotic-associated colitis is a new problem in surgery. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2020;15(2):138–143. EDN: GDPLJK doi: 10.25881/BPNMSC.2020.62.96.024
- Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl. 2:1–26. doi: 10.1111/1469-0691.12418
- Van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. Guideline committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27 Suppl. 2: S1–S21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038
- Burke KE, Lamont JT. Clostridium difficile infection: a worldwide disease. *Gut and Liver.* 2014;8(1):1–6. doi: 10.5009/gnl.2014.8.1.1
- Abt MC, McKenney PT, Pamer EG. Clostridium difficile colitis: pathogenesis and host defence. *Nature Reviews Microbiology.* 2016;14(10):609–620. doi: 10.1038/nrmicro.2016.108
- Elliott B, Androga GO, Knight DR, Riley TV. Clostridium difficile infection: evolution, phylogeny and molecular epidemiology. *Infection, Genetics and Evolution.* 2017;49:1–11. doi: 10.1016/j.meegid.2016.12.018
- Shen A. Clostridium difficile toxins: mediators of inflammation. *J Innate Immun.* 2012;4(2):149–158. doi: 10.1159/00032946
- Hookman P, Barkin JS. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol.* 2009;15(13):1554–1580. doi: 10.3748/wjg.15.1554
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(5):431–455. doi: 10.1086/651706
- Ooijselaar RE, van Beurden YH, Terveer EM, et al. Update of treatment algorithms for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(5):452–462. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.022

20. Johnson S, Laverigne V, Skinner AM, et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):1029–1044. doi: 10.1093/cid/ciab549
21. Guery B, Galperine T, Barbut F. *Clostridioides difficile*: diagnosis and treatments. *BMJ*. 2019;366. doi: 10.1136/bmj.l4609
22. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;59:345–354. doi: 10.1093/cid/ciu313
23. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD004610. doi: 10.1002/14651858.CD004610.pub5
24. Stevens VW, Nelson RE, Schwab-Daugherty EM, et al. Comparative effectiveness of vancomycin and metronidazole for the prevention of recurrence and death in patients with *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med*. 2017;177:546–553. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9045
25. Chen J, Li Y, Wang S, et al. Targeting *Clostridioides difficile*: New uses for old drugs. *Drug Discov Today*. 2022;27(7):1862–1873. doi: 10.1016/j.drudis.2022.03.021
26. Singh T, Bedi P, Bumrah K, et al. Fecal Microbiota Transplantation and Medical Therapy for *Clostridium difficile* Infection: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(10):881–888. doi: 10.1097/MCG.0000000000001610
27. Hota SS, Sales V, Tomlinson G, et al. Oral vancomycin followed by fecal transplantation versus tapering oral vancomycin treatment for recurrent *Clostridium difficile* infection: an open-label, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2017;64:265–271. doi: 10.1093/cid/ciw731
28. Shedoeva LR, Chashkova EYu, Rubtsov AS. Successful Experience of Fecal Transplantation in a Patient with Severe Pseudomembranous Colitis. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6):248–253. EDN: HRYDCQ doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.32
29. Bischoff SC, Bager P, Escher J, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2023;42(3):352–379. doi: 10.1016/j.clnu.2022.12.004
30. Kashiya ShR, Kurmukov IA, Obukhova OA, et al. Application of antioxidants in complex intensive therapy of infectious complications of anti-tumor treatment. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*. 2012;5(1):54–60. EDN: SYADGD
31. Obukhova OA, Kurmukov IA, Kashiya ShR. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia in oncology. *Gynecologic Oncology*. 2014;(2):67–76. EDN: TAIZPH
32. Khoroshilov IE, Ivanov SV. Enteral nutrition using «Modulen IBD» as a method of pathogenetic therapy of inflammatory bowel diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;(5):18–22. (In Russ). EDN: SJWIKR
33. Fell JME. Control of systemic and local inflammation with transforming growth factor beta containing formulas. *J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29(4S):S126–S133. doi: 10.1177/01486071050290S4S126
34. Bannerjee K, Camacho-Hübner C, Babinska K, et al. Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:270–275. doi: 10.1097/00005176-200403000-00007
35. Hartman C, Berkowitz D, Weiss B, et al. Nutritional supplementation with polymeric diet enriched with transforming growth factor-beta 2 for children with Crohn's disease. *Isr Med Assoc J*. 2008;10:503–507.
36. Mikhailova TL, Romanov RI, Kostenko NV, et al. Experience with enteral nutrition in the treatment of patients with Crohn's disease of the colon and ulcerative colitis. *Koloproktologiya*. 2006;(1(15)):19–23. (In Russ). EDN: MNIZKV
37. Karakan T, Ibis M, Arhan M, Unal S. PP110-MON: Exclusive enteral nutrition with TGF-beta supplements improve clinical parameters and increase nutritional status of adult patients with inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2014;33 Suppl. 1:S170–S171. doi: 10.1016/S0261-5614(14)50445-1
38. Agin M, Yucel A, Gumus M, Yuksekkaya HA, Tumgor G. The Effect of Enteral Nutrition Support Rich in TGF-β in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Childhood. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):620. doi: 10.3390/medicina55100620
39. Morello E, Brambilla G, Bernardi S, et al. Nutritional intervention with TGF-beta enriched food for special medical purposes (TGF-FSMP) is associated with a reduction of malnutrition, acute GVHD, pneumonia and may improve overall survival in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem transplantation. *Transpl Immunol*. 2023;81:101954. doi: 10.1016/j.trim.2023.101954

ОБ АВТОРАХ

* **Обухова Ольга Аркадьевна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, г. Москва, 115478, Каширское шоссе, 23;
ORCID: 0000-0003-0197-7721;
eLibrary SPIN: 6876-7701;
e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Иванова Анастасия Сергеевна;
ORCID: 0000-0001-7321-4323;
eLibrary SPIN: 2179-2310;
e-mail: i.anastasia@hotmail.com

AUTHORS' INFO

* **Olga A. Obukhova**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia;
ORCID: 0000-0003-0197-7721;
eLibrary SPIN: 6876-7701;
e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Anastasia S. Ivanova;
ORCID: 0000-0001-7321-4323;
eLibrary SPIN: 2179-2310;
e-mail: i.anastasia@hotmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author