

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr653972>

Эффективность короткого курса интенсивной терапии тяжёлой гастроинтестинальной токсичности с применением энтерального питания, обогащённого TGF-β2. Клинический случай

О.А. Обухова, И.А. Курмуков, Г.С. Юнаев

Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Успешное своевременное лечение гастроинтестинальной токсичности, индуцированной химиотерапией, обеспечивает продолжение противоопухолевой терапии онкологических больных. Тяжёлая диарея может привести к развитию обезвоживания и отказу в дальнейшем проведении цитостатического лечения. Мы представляем клинический случай тяжёлой гастроинтестинальной токсичности, который потребовал проведения комплексной интенсивной терапии.

Описание случая. Мужчина 63 лет, диагноз: инфильтративный рак восходящей ободочной кишки с множественными метастазами в печень с T3N1M1, IV стадия, получил 4 курса противоопухолевого лечения по схеме FOLFOXIRI (оксалиплатин, иринотекан, лейковорин, 5-фторурацил) плюс бевацизумаб, который затем был отменён в связи с тромботическими осложнениями. После 5-го курса химиотерапии по схеме FOLFOXIRI отмечено развитие диареи 3-й степени тяжести, приведшее к обезвоживанию и потребовавшее комплексной интенсивной терапии с добавлением энтерального питания, обогащённого TGF-β2, увенчавшейся успехом и позволившей продолжить химиотерапию в допустимые сроки.

Заключение. Принимая во внимание патофизиологию лекарственно-индуцированной диареи, следует назначать дополнительное энтеральное питание, обогащённое TGF-β2, на амбулаторном этапе, что может уменьшить системные нарушения и способствовать профилактике и быстрому разрешению интестинальной токсичности.

Ключевые слова: химиотерапия; гастроинтестинальная токсичность; клинический случай; обогащённое TGF-β2 энтеральное питание.

Как цитировать:

Обухова О.А., Курмуков И.А., Юнаев Г.С. Эффективность короткого курса интенсивной терапии тяжёлой гастроинтестинальной токсичности с применением энтерального питания, обогащённого TGF-β2. Клинический случай // Клиническое питание и метаболизм. 2024. Т. 5, № 2. С. 86–92. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr653972>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr653972>

Efficacy of a short course of intensive therapy with TGF- β 2-enriched enteral nutrition for severe gastrointestinal toxicity: a case report

Olga A. Obukhova, Ildar A. Kurmukov, Gregory S. Yunaev

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Timely and successful treatment of chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity ensures continued antitumor therapy in patients with cancer. Severe diarrhea can lead to dehydration and refusal of further cytostatic treatment. We present a clinical case of severe gastrointestinal toxicity requiring complex intensive therapy.

CASE DESCRIPTION: A 63-year-old male diagnosed with stage IV infiltrative ascending colon cancer with multiple liver metastases, T3N1M1, underwent four cycles of antitumor therapy following the FOLFOXIRI regimen (oxaliplatin, irinotecan, leucovorin, 5-fluorouracil) combined with bevacizumab, which was later discontinued due to thrombotic events. After the fifth cycle of FOLFOXIRI chemotherapy, grade 3 diarrhea developed, leading to dehydration and requiring complex intensive therapy, including TGF- β 2-enriched enteral nutrition. The intervention was successful, enabling timely continuation of chemotherapy.

CONCLUSION: Considering the pathophysiology of drug-induced diarrhea, additional outpatient TGF- β 2-enriched enteral nutrition should be recommended. This approach may reduce systemic disorders and aid in the prevention and rapid resolution of intestinal toxicity.

Keywords: chemotherapy; gastrointestinal toxicity; case report; TGF- β 2-enriched enteral nutrition.

To cite this article:

Obukhova OA, Kurmukov IA, Yunaev GS. Efficacy of a short course of intensive therapy with TGF- β 2-enriched enteral nutrition for severe gastrointestinal toxicity: a case report. *Clinical nutrition and metabolism*. 2024;5(2):86–92. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr653972>

Submitted: 05.02.2025

Accepted: 17.02.2025

Published online: 04.03.2025

ОБОСНОВАНИЕ

В России рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела доминирует среди других злокачественных опухолей по распространённости и смертности. Так, в 2019 г. выявлено 45 277 новых случаев рака ободочной кишки, а 23 593 пациента умерли от этого заболевания [1]. При метастатическом колоректальном раке 5-летняя выживаемость составляет около 14%, что обусловлено не столько низкой эффективностью противоопухолевой терапии, сколько ограничениями её проведения в связи с лекарственно-обусловленной токсичностью [2]. Современная терапевтическая стратегия лекарственного противоопухолевого лечения может привести к развитию тяжёлых побочных эффектов, в том числе, и довольно часто, к гастроинтестинальным расстройствам. Интестинальная токсичность, проявляющаяся неустойчивым стулом, диареей, потерей массы тела и язвенными поражениями слизистой оболочки, развивается примерно у 40% пациентов, получающих химиотерапию в стандартных дозах, и у 60–100% пациентов, получающих высокодозную химиотерапию [3, 4]. Классические рекомендации при развитии тяжёлой диареи на фоне противоопухолевой химиотерапии подразумевают дифференцированный диагноз основных вариантов колита. Лечение, как правило, включает применение лоперамида, октреотида, переход на щадящую диету и спипинг [5]. На практике дифференцировать вариант колита часто не только нецелесообразно, но и невозможно, а коррекция потерь может потребовать проведения инфузионной терапии. Мы представляем клинический случай тяжёлой гастроинтестинальной токсичности, осложнённой развитием обезвоживания и разрешившейся в результате интенсивной комплексной терапии.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

У пациента 63 лет при профилактическом обследовании выявлено билобарное опухолевое поражение печени. При последующем комплексном обследовании в Научном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина установлен диагноз инфильтративного рака восходящей ободочной кишки с множественными метастазами в печень с T3N1M1, IV стадия. За 2 мес. до описываемого осложнения стал получать лекарственное лечение по схеме FOLFOXIRI и бевацизумаб каждые 2 нед. [1-й день: бевацизумаб 5 мг/кг, внутривенно (в/в), 460 мг, оксалиплатин 85 мг/м², 178 мг, в/в, иринотекан 165 мг/м², 346 мг в/в, лейковорин 200 мг/м², 420 мг, в/в, 5-фторурацил 1600 мг/м²/сут, 6712 мг, в/в, инфузия 48 ч]. Второй и третий курс лечения перенёс с тошнотой 1-й степени, после 4-го курса отмечена астения 2-й степени, диарея 2-й степени. При контрольном обследовании отмечена стабилизация процесса по шкале RECIST 1.1 — SD (стабилизация), однако выявлен тромбоз воротной вены, её правой ветви, селезёночной и верхней брыжеечной вен.

В связи с тромботическими осложнениями бевацизумаб отменён, назначены пероральные антикоагулянты (ежедневный приём, длительно). Пятый курс химиотерапии FOLFOXIRI осложнился развитием диареи 3-й степени (тяжёлой). Амбулаторно в течение 2 нед. принимал лоперамид, получал октреотид (инъекционно подкожно), однако улучшения не наступило.

При осмотре в приёмном покое: в сознании, контактен, адекватен, ориентирован в пространстве и времени. Жалобы на выраженную слабость, жидкий стул до 10 раз в день, тип 6–7 по Бристольской шкале, спастические боли в животе приступообразного характера, преимущественно локализующиеся в левой подвздошной области. Масса тела 87 кг (потеря массы тела 6 кг за 2 нед.), рост 176 см, индекс массы тела 28,1 кг/м². Кожные покровы обычной окраски, сухие, тёплые. Тургор тканей значительно снижен. Периферических отёков нет. Неврологический статус без особенностей. Дыхание самостоятельное, при аускультации проводится во все отделы, везикулярное, SpO₂ 96% (дыхание воздухом). Артериальное давление 100/80 мм рт. ст.; пульс 94 уд/мин, ритмичный, слабого наполнения и напряжения. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, симптомы раздражения брюшины отрицательные, сигмовидная кишка пальпаторно несколько раздута, при пальпации отмечается умеренная болезненность. Перистальтика активная.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза тонкая кишка максимальным диаметром 20 мм, просвет 14 мм, толщина стенок 3,5–4,0 мм, слоистость стенок прослеживается, преимущественно утолщена мышечная пластина слизистой. Толстая кишка максимальным диаметром 16 мм, просвет 5,0 мм, толщина стенок 6,1 мм, слоистость стенок прослеживается. Свободная жидкость в брюшной полости и малом тазу отсутствует.

В связи с тяжёлыми осложнениями противоопухолевого лечения госпитализирован в отделение медицинской реабилитации. При поступлении обращали на себя внимание водно-электролитные расстройства (ионизированный калий 3,6 ммоль/л, ионизированный натрий 134,0 ммоль/л) на фоне гиповолемии (центральное венозное давление 0 см вод. ст.), умеренная гипергликемия (6,1 ммоль/л), гипопроteinемия (общий белок 63,6 г/л, альбумин 26,0 г/л), лейкоциты 5,30×10⁹/л, гемоглобин 170 г/л, гематокрит 48,6%, эритроциты 5,67×10¹²/л, С-реактивный белок 20,2 мг/л. Результат микробиологического исследования кала на токсины А и В Clostridioides difficile отрицательный. Патогенных микроорганизмов также не выявлено.

Переведён на голод, после коррекции водно-электролитных нарушений начато полное парентеральное питание. В течение первых суток эпизодов диареи не отмечено, однако на следующие сутки, когда пациент начал принимать жидкую пищу, диарея возобновилась до 6 раз в день. Назначено смешанное питание: парентеральное (1250 мл, калорийность 1265 ккал, аминокислоты 48 г,

глюкоза 150 г, жиры 50 г); сипинг (препарат Модулен, «Нестле»), 500 мл готового напитка в день, калорийность 500 ккал, белки 18 г, углеводы 55 г, жиры 23,5 г; естественный рацион (щадящая диета): белки 21 г, углеводы 46 г, жиры 15 г, жидкость 900 мл. Суммарное поступление энергии составило 2176 ккал (25 ккал/кг), белка 87 г (1 г/кг в сутки), жиров 88,5 г, жидкости 2650 мл (30 мл/кг в сутки). Дополнительно был назначен полиферментный препарат из расчёта 25 000 ЕД ЕФ липазы на основные приёмы пищи и 10 000 ЕД ЕФ липазы на перекусы, суммарно 120 000 ЕД ЕФ липазы в день.

Нормализация стула отмечена на третьи сутки, после чего парентеральное питание отменено, пациенту назначены щадящая диета и сипинг (Модулен, 500 мл напитка в день). В течение последующих 2 суток рецидива диареи не отмечено, при контрольном УЗИ данных за воспалительные изменения стенок кишки не получено. Пациент выписан из клиники в удовлетворительном состоянии для продолжения противоопухолевого лекарственного лечения. При выписке масса тела 88 кг, электролитные нарушения купированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мукозит является частым и, в случае тяжёлого или затяжного течения, серьёзным дозолимитирующим побочным эффектом противоопухолевой химиотерапии. Патофизиологически развивающиеся при лекарственно-обусловленном мукозите энтерит и колит связаны, как правило и преимущественно, с прямым цитотоксическим действием на слизистые оболочки [6]. Кроме того, у разных противоопухолевых препаратов выявлены дополнительные механизмы повреждения кишечной стенки и микробиома. В комбинации FOLFOXIRI, которую получал наш пациент, диарею могут индуцировать или усиливать все используемые медикаменты.

Одним из наиболее изученных в этом аспекте препаратов является иринотекан. Диарея, возникающая в первые сутки (обычно в первые часы) после введения иринотекана, опосредована ингибированием ацетилхолинэстеразы, накоплением ацетилхолина и улучшением холинергической передачи со значительным усилением моторики и секреции. Эти эффекты, как правило, существенно снижаются при назначении атропина [7]. Вместе с тем иринотекан — пролекарство, которое метаболизируется карбоксилэстеразами в активную форму SN-38, эффективно ингибирующую топоизомеразу I, что вызывает повреждение ДНК, в том числе опухолевых клеток. SN-38 инактивируется глюкуронированием в печени, а неактивный метаболит SN-38G выводится в желудочно-кишечный тракт с желчью. Однако в желудочно-кишечном тракте β-глюкуронидазы кишечных бактерий могут расщеплять глюкуронидную часть, превращая SN-38G в активный SN-38 [8], что приводит к значительному усилению местной токсичности: индукции атрофии ворсинок и абляции

крипт в тонком кишечнике, повреждению слизистой оболочки толстой кишки с гипоплазией крипт. Повреждение слизистой оболочки вызывает диарею, нередко тяжёлую. Такая диарея обусловлена мукозитом и к введению атропина нечувствительна.

Механизм как противоопухолевого, так и вызывающего мукозит действия 5-фторурацила (5-ФУ) в основном связан с его превращением в фтордезоксидинмонофосфат, который образует комплекс с тимидилатсинтазой и предотвращает репликацию и репарацию ДНК. Апоптоз энтероцитов, вызванный 5-ФУ, приводит к уменьшению длины крипт и ворсинок, слиянию ворсинок, гиперплазии энтероцитов и усилению апоптоза клеток крипт [4]. Частота и выраженность фторпиримидин-индуцированной диареи увеличиваются при дополнительном использовании лейковорина.

Препараты платины образуют межцепочечные и внутрицепочечные сшивки с основаниями нуклеиновых кислот, создавая ДНК-аддукты, которые ингибируют синтез и транскрипцию ДНК [9]. Окислительный стресс, возникающий в результате повреждения митохондрий, индуцирует проапоптотические белки, активацию сигнальных путей NF-κB и TNF-α, воспалительных цитокинов и хемокинов в эпителии кишечника [10]. Интестинальная токсичность оксалиплатины увеличивается при введении в сочетании с 5-ФУ или иринотеканом [11]. Для комбинированных схем FOLFOX и FOLFIRI частота лекарственно-индуцированной диареи составляет 50 и 89% соответственно [12].

К особым типам колита, возникающим в связи с системной химиотерапией и требующим специфического лечения, обычно относят нейтропенический энтероколит, ишемический и псевдомембранозный колиты [13–15]. Нейтропенический колит может развиваться у любого пациента с тяжёлой нейтропенией и требует массивной антибиотикотерапии, а иногда и хирургического абдоминального вмешательства [13]. Ишемический колит характерен для режимов, содержащих доцетаксел или гемцитабин, и проявляется в виде стула с примесью крови, развитием некроза кишечника, который диагностируется при колоноскопии [16, 17]. Псевдомембранозный колит также может развиваться у пациентов, получивших противоопухолевое лекарственное лечение, даже в отсутствие антибактериальной терапии [15, 18].

В нашем клиническом наблюдении колоноскопия не проводилась; в качестве метода визуализации выполнено УЗИ органов брюшной полости и малого таза, по данным которого выявлены характерные признаки воспалительных изменений тонкой и толстой кишки с сохранением слоистости кишечной стенки. Анализ кала на наличие токсинов *Clostridioides difficile* A и B оказался отрицательным, у нашего пациента не было нейтропении, в связи с чем псевдомембранозный и нейтропенический колиты исключены. В стуле не обнаружено примеси крови (хотя пациент принимал пероральные антикоагулянты) или некротических масс, отсутствовала лихорадка, поэтому

ишемический характер колита также был под большим сомнением. Улучшение визуальной картины (при проведении УЗИ) и быстрое симптоматическое улучшение на фоне голода и парентерального питания указывали на лекарственно-индуцированный мукозит как наиболее вероятный этиопатогенетический фактор диареи.

Назначение энтерального питания, содержащего натуральный противовоспалительный фактор роста $\beta 2$ (трансформирующий фактор роста $\beta 2$, TGF- $\beta 2$) оказало положительное влияние на скорость выздоровления. Точный механизм действия, лежащий в основе благотворного влияния TGF- $\beta 2$ на диарею, вызванную химиотерапией, неизвестен. Показано, что TGF- $\beta 2$ достоверно уменьшает концентрацию медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-8 и ИФ- γ) в стенке кишечника, вследствие чего противовоспалительный эффект обогащённого TGF- $\beta 2$ энтерального питания реализуется во многом вследствие уменьшения воспалительного процесса [19]. TGF- $\beta 2$ также играет важную роль в перекрёстных взаимодействиях иммунных клеток человека, контролирует дифференциацию, пролиферацию и состояние активации лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток [20, 21]. На фоне приёма обогащённого TGF- $\beta 2$ энтерального питания удаётся добиться улучшения клинической картины псевдомембранозного колита, повысить клинический ответ при болезни Крона, причём в первую очередь реализуется противовоспалительное действие дополнительного питания, подтверждаемое гистологической картиной и биохимическими маркерами, на фоне чего нутритивный статус улучшается [22–24].

В онкологии при развитии гастроинтестинальной токсичности использование такого энтерального питания позволяет значительно снизить тяжесть диареи как при проведении химиотерапии у больных с метастатическим колоректальным раком [25], так и при развитии постлучевых мукозитов у пациентов, получающих радиотерапию на область таза [26]. Интересен опыт E. Morello и соавт., которые использовали эту энтеральную смесь у взрослых пациентов, перенёсших аллогенную трансплантацию костного мозга. Включение в рацион обогащённой TGF- $\beta 2$ смеси (не более 20% от общих суточных потребностей в энергии) позволило уменьшить нутритивную недостаточность, снизить частоту развития реакции «трансплантат против хозяина», тяжёлых мукозитов, пневмоний, частоту применения парентерального питания и сроки госпитализации. Впоследствии больные, перенёсшие трансплантацию без тяжёлой нутритивной недостаточности, имели более длительную расчётную общую выживаемость по сравнению с больными, имевшими на 28-й день лечения дефицит массы тела [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диарея, индуцированная химиотерапией, — нередкий и потенциально тяжёлый побочный эффект лекарственной

противоопухолевой терапии. Стандартное лечение заключается в назначении лоперамида и октреотида. В случаях тяжёлой, истощающей диареи необходимо дополнительное обследование (в том числе исключение вариантов поражения кишечника, требующих специфического лечения), коррекция водных, электролитных нарушений и существенного дефицита питания, а также эффективная модуляция воспалительных нарушений кишечника.

В описанном нами клиническом наблюдении комплексное лечение, включавшее госпитализацию, интенсивную инфузионную коррекцию водно-электролитных нарушений, кратковременный отказ от перорального приёма пищи и жидкости, парентеральное питание и сипинг энтеральным питанием, обогащённым TGF- $\beta 2$, постепенное расширение рациона позволило за короткое время добиться улучшения состояния и провести следующий курс химиотерапии в допустимые сроки. Вполне вероятно, принимая во внимание патофизиологию лекарственно-индуцированной диареи, что раннее назначение дополнительного энтерального питания, обогащённого TGF- $\beta 2$, могло уменьшить системные нарушения и способствовать профилактике и быстрому разрешению интестинальной токсичности в амбулаторном режиме.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. О.А. Обухова — лечение пациента, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; И.А. Курмуков — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Г.С. Юнаев — курация, лечение пациента, сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи и редактирование статьи. 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).

Согласие на публикацию. Пациент добровольно подписал форму информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Клиническое питание и метаболизм», а также на передачу электронной копии подписанной формы информированного согласия сотрудникам редакции журнала.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке рукописи.

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

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. O.A. Obukhova — patient treatment, literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; I.A. Kurmukov — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing the text of the article; G.S. Yunaev — supervision, patient treatment, collection and analysis of literary sources, writing the text of the article and editing the article. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, conduct of the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Consent for publication. The patient voluntarily signed an informed consent form agreeing to the anonymized publication of personal medical information in the Clinical Nutrition and Metabolism journal, including the transfer of an electronic copy of the signed informed consent form to the editorial staff.

Funding source. No funding.

Competing interests. The authors declare no explicit or potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Statement of originality. The authors did not use any previously published data (text, illustrations, data) in this manuscript.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Malignant neoplasms in Russia in 2019 (incidence and mortality). Ed. by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute; 2020. 252 p. (In Russ.)
- Rumpold H, Niedersüß-Beke D, Heiler C, et al. Prediction of mortality in metastatic colorectal cancer in a real-life population: a multicenter explorative analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1149. EDN: CLUGMK doi: 10.1186/s12885-020-07656-w
- Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury. *Front Pharmacol*. 2017;8:354. EDN: YFNXML doi: 10.3389/fphar.2017.00354
- Dahlgren D, Sjöblom M, Hellström PM, Lennernäs H. Chemotherapeutics-induced intestinal mucositis: Pathophysiology and potential treatment strategies. *Front Pharmacol*. 2021;12:681417. EDN: WGWEEL doi: 10.3389/fphar.2021.681417
- Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. In: Shanahan JF, Lebowitz H (Eds.), Goodman & Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics* (13 ed.). McGraw Hill; 2017.
- Cappell MS. Colonic toxicity of administered drugs and chemicals. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1175–1190. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30192.x
- Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic diarrhea: Diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(2):182–193.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2016.07.028
- Bhatt AP, Pellock SJ, Biernat KA, et al. Targeted inhibition of gut bacterial β -glucuronidase activity enhances anticancer drug efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(13):7374–7381. EDN: CVYIPE doi: 10.1073/pnas.1918095117
- Stojanovska V, Sakkal S, Nurgali K. Platinum-based chemotherapy: Gastrointestinal immunomodulation and enteric nervous system toxicity. *Am Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;308(4):G223–G232. doi: 10.1152/ajpgi.00212.2014.
- Qi L, Luo Q, Zhang Y, et al. Advances in toxicological research of the anticancer drug cisplatin. *Chem Res Toxicol*. 2019;32(8):1469–1486. EDN: XATJRX doi: 10.1021/acs.chemrestox.9b00204
- Ribeiro RA, Wanderley CW, Wong DV, et al. Irinotecan- and 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis: insights into pathogenesis and therapeutic perspectives. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;78(5):881–893. EDN: ZARWMJ doi: 10.1007/s00280-016-3139-y
- Basile D, Di Nardo P, Corvaja C, et al. Mucosal injury during anti-cancer treatment: From pathobiology to bedside. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6):857. EDN: PVHNZJ doi: 10.3390/cancers11060857
- Petruzzelli GJ, Johnson JT, de Vries EJ. Neutropenic enterocolitis. A new complication of head and neck cancer chemotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;116(2):209–211. doi: 10.1001/archotol.1990.01870020085023
- Cetin B, Buyukberber S, Senturk S, et al. Ischemic colitis after capecitabine plus cisplatin treatment in advanced gastric cancer. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31:503–506. EDN: DXDCMR doi: 10.1007/s11239-010-0525-x
- Avi P, Ben Izhazhar 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
- Osumi H, Ozaka M, Ishii H, Sasahira N. Severe ischemic colitis after treatment of bile-duct cancer using gemcitabine and cisplatin. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(4):402–403. doi: 10.1093/jjco/hyv038
- Maruya S, Namba A, Matsubara A, et al. Salivary gland carcinoma treated with concomitant chemoradiation with intraarterial cisplatin and docetaxel. *Int J Clin Oncol*. 2006;11(5):403–406. EDN: KMMKWH doi: 10.1007/s10147-006-0587-0
- Ivanova AS, Obukhova OA. Nutritional support as a part of complex therapy for clostridial infection. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(3):165–175. (In Russ.) EDN: AXMVBJ doi: 10.17816/clinutr623270
- 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
- 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.
- Bauche D, Marie JC. Transforming growth factor beta: a master regulator of the gut microbiota and immune cell interactions. *Clin Transl Immunol*. 2017;6:e136. doi: 10.1038/cti.2017.9
- Fell JME. Control of systemic and local inflammation with transforming growth factor beta containing formulas. *J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29(4):S126–S133. doi: 10.1177/01486071050290S4S126
- 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

24. Ferreira TMR, Albuquerque A, Cancela Penna FG, et al. Effect of oral nutrition supplements and TGF-beta2 on nutrition and inflammatory patterns in patients with active Crohn's disease. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(5):885–893. doi: 10.1002/ncp.10448

25. Antoun S, Boige V, Ducreux M, et al. Protective effect of an enteral formula containing TGF-b2 in the prevention of chemotherapy-induced diarrhoea: a pilot study. *Eur e-J Clin Nutr Metabol*. 2009;4:348–350. doi: 10.1016/j.eclnm.2009.10.005

26. Demiral S, Beyzadeoglu M, Sager O, et al. Evaluation of transforming growth factor-beta2 for radiation-induced diarrhea after pelvic radiotherapy. *Tumori*. 2015;101(5):474–477. doi: 10.5301/tj.5000328

27. 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. EDN: UIODXS doi: 10.1016/j.trim.2023.101954

ОБ АВТОРАХ

* **Обухова Ольга Аркадьевна**, канд. мед. наук;
адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: 0000-0003-0197-7721;
eLibrary SPIN: 6876-7701;
e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Курмуков Илдар Анварович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-8463-2600;
eLibrary SPIN: 3692-5202;
e-mail: kurmukovia@gmail.com

Юнаев Григорий Сергеевич;
ORCID: 0000-0002-9562-9113;
eLibrary SPIN: 4410-8937;
e-mail: garik_dr@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Olga A. Obukhova**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 24 Kashirskoe shosse, Moscow, Russia, 115522;
ORCID: 0000-0003-0197-7721;
eLibrary SPIN: 6876-7701;
e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Ildar A. Kurmukov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-8463-2600;
eLibrary SPIN: 3692-5202;
e-mail: kurmukovia@gmail.com

Grigory S. Yunaev;
ORCID: 0000-0002-9562-9113;
eLibrary SPIN: 4410-8937;
e-mail: garik_dr@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author