



Особенности диетотерапии при *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни

Пилат Т.Л.¹, Лазебник Л.Б.², Кузнецова Ю.Г.³, Ханферьян Р.А.³

¹ Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова, 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Российский университет дружбы народов (РУДН), 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Для цитирования: Пилат Т.Л., Лазебник Л.Б., Кузнецова Ю.Г., Ханферьян Р.А. Особенности диетотерапии при *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 229–239. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-229-239

✉ Для переписки:

Ханферьян

Роман Авакович

khanfer1949

@gmail.com

Пилат Татьяна Львовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник

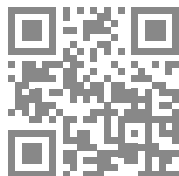
Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор, кафедра поликлинической терапии

Кузнецова Юлия Геннадьевна, доцент

Ханферьян Роман Авакович, д.м.н., профессор

Резюме

EDN: DANDDP



В настоящем обзоре представлены литературные данные о распространенности, клинической картине, факторах риска развития и современных подходах к диетотерапии заболевания, вызванного *Clostridium difficile* (*C. difficile*). Особое внимание уделено современным методам лечебного питания, с учетом симптоматики и факторов интоксикации организма. Анализируются данные о возможности использования отечественных продуктов диетического лечебного питания для восстановления функций организма, состояния микробиома, детоксикации организма и его регидратации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-229-239>

Features of diet therapy for *Clostridium difficile*-associated disease

T. L. Pilat¹, L. B. Lazebnik², Y. G. Kuznetzova³, R. A. Khanferyan³

¹ Izmerov Research Institute of Occupational Health; build. 31, Budyonny Prospect, Moscow, 105275, Russia

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, 20, Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, 127473, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), build. 6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russia

For citation: Pilat T. L., Lazebnik L. B., Kuznetzova Y. G., Khanferyan R. A. Features of diet therapy for *Clostridium difficile*-associated disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 229–239. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-229-239

✉ Corresponding
author:

Roman A.

Khanferyan

khanfer1949

@gmail.com

Tatiana L. Pilat, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher; ORCID: 0000-0002-5930-8849

Leonid B. Lazebnik, Dr. Sci. (Med.), Professor; Scopus Author ID: 7005446863, ORCID: 0000-0001-8736-5851

Yulia G. Kuznetsova, candidate of Sci. (Med.) assistant-professor; ORCID: 0000-0002-0947-2333

Roman A. Khanferyan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Medical Institute; ORCID: 0000-0003-1178-7534

Summary

This review presents literature data on the prevalence, clinical picture, risk factors of development and modern approaches to diet therapy of the disease caused by *Clostridium difficile* (*C. difficile*). Particular attention is paid to modern methods of medical nutrition, taking into account the symptoms and factors of intoxication of the organism. Data on the possibility of using domestic products of dietary nutrition treatment for the restoration of the functions of the organism, the state of the microbiome, the detoxification of the organism and its rehydration have been analyzed.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Клостридиоз – заболевание, которое развивается при нарушении кишечномикробиома с избыточной колонизацией *C. difficile*, токсины которой вызывают воспаление и повреждение толстой кишки [1]. *C. difficile* – облигатно анаэробная, грамположительная, спорообразующая, цитотоксин-продуцирующая бацилла. Определяется в составе кишечного микробиома в количестве не

более 10^7 КОЕ/мл у 3–15% взрослых индивидуумов. С появлением гипервирулентных штаммов и увеличением использования антибиотиков заболеваемость клостридиозом в последние годы резко возросла.

Исследования, проведенные в Канаде, США и Европе, сообщают об увеличении заболеваемости в два-четыре раза за последнее десятилетие [4, 41].

Факторы токсичности *C. difficile*

C. difficile – ассоциированная диарея возникает на фоне нарушения микрэкосистемы кишечника в результате использования антибиотиков или противоопухолевых и других препаратов, обладающих антимикробной активностью. В результате происходит колонизация кишечника токсигенными штаммами *C. difficile*, образуются глюколизирующие токсины TcdA и B TcdB, а так же АДФ-риболизующий токсин CDT. Токсигенные штаммы *C. Difficile* продуцируют два крупномолекулярных белковых экзотоксина: токсин А (энтеротоксин) и токсин В (цитотоксин). Третьим фактором патогенности является белок, угнетающий перистальтику кишечника [2, 8, 17, 18].

Токсины *C. difficile* представляют собой крупные белковые молекулы – самые крупные среди всех известных экзотоксинов. Основными факто-

рами вирулентности инфекции служат токсины А (TcdA) и В (TcdB). Цитопатический эффект TcdB в 10 раз сильнее, чем аналогичный эффект TcdA. Оба токсина тропны к десяткам видов клеток в организме человека. Гипервирулентный штамм *C. difficile* риботипа NAR1/027 также продуцирует бинарный токсин (CDT), который усиливает адгезию и колонизацию микроба, а также образует на мембране энтероцитов комплекс, способный нарушать структуру цитоскелета и вызывать апоптоз энтероцитов. В условиях снижения колонизационной резистентности в толстой кишке происходит прорастание спор *C. difficile* вегетативную форму, продуцирующую токсины с последующим развитием воспаления слизистой оболочки толстой кишки и диареи [1, 10, 18, 9, 23, 24]. Воздействие токсинов вызыва-

ет повреждение кишечной стенки и воспаление в ней вследствие нарушения кишечного эпителиального барьера, индукции провоспалительных цитокинов, апоптоза и некроза эпителиоцитов. Гипервирулентный штамм *C. difficile*, получив-

ший название от способа его типирования NAP1 (North American pulsed-field gel electrophoresis type 1), характеризуется увеличенной выработкой токсинов А и В, а также продуцирует особый бинарный токсин [19–22].

Клиническая симптоматика клостридиоза

Инфекция *C. difficile* имеет широкий клинический диапазон от бессимптомного носительства до легкой самокупирующейся диареи и тяжелого псевдомембранозного колита [43], от легкой диареи до осложненного течения со смертельным исходом.

Псевдомембранозный колит, как правило, вызывается токсигенной *C. difficile*; его характерным признаком служат фибринозные наложения на слизистой оболочке толстой кишки. Заселение кишечника и пролиферация токсигенных штаммов *C. difficile* обуславливает развитие *C. difficile* – ассоциированной болезни [11, 12].

Легкое течение болезни характеризуется диареей с частотой 3 и более раз в сутки и сопровождается схваткообразными болями в животе. Среднетяжелое или умеренное течение сопровождается диареей – 5–7 и более раз в сутки [9, 12]. Причем разделение течения на легкое и умеренное является условным [12, 13].

Контаминация тонкой кишки сопровождается снижением ее функции: нарушается полостное пищеварение, усиливаются процессы бактериального гниения и брожения, снижается рН кишечного

содержимого, что нарушает активность липазы. Это приводит к появлению стеатореи, образованию нерастворимых мыл, жирных кислот, снижению абсорбции жирорастворимых витаминов и нарастанию эндогенного полигиповитаминоза. Нарушение процессов пищеварения и всасывания в тонкой кишке усиливает газообразование и моторику кишечника, что приводит к формированию упорного диспепсического синдрома. Избыточная продукция органических кислот под действием микробного гидролиза пищевых компонентов сопровождается высокой осмолярностью кишечного содержимого, что выражается метеоризмом, приступообразными распирающими болями в животе и осмотической диареей. Тяжелое течение характеризуется водянистой диареей с кровью до 20 раз в сутки и гипоальбуминемией < 25–30 г/л в сочетании с лейкоцитозом или болезненной пальпацией [5, 15, 12].

При этом при любой форме течения имеется дегидратация, нарушение водно-солевого обмена, выраженная интоксикация и характерные для неё симптомы [3, 4, 6, 7].

Фармакотерапия и колонизация *C. difficile*

Необходимость фармакотерапии *C. difficile* – ассоциированной патологии не вызывает сомнений. Вместе с тем, необходимо учесть, что нерациональная и неправильная проводимая фармакотерапия может способствовать и распространению заболевания и его утяжелению, особенно в связи с нарушениями в микробиоме.

Нарушение кишечного микробиома зависит в том числе и от терапии антибиотиками, что может быть и фактором риска развития и колонизации инфекции *C. difficile*.

До появления противомикробных препаратов данное заболевание было относительно редким, в основном связанным с операциями на толстой кишке, тазовой области или желудке [43] благодаря тому, что комменсальная микробиота подавляет колонизацию и чрезмерный рост *C. difficile* и других кишечных патогенов [44, 45].

Помимо использования антибиотиков, существует также несколько других важных факторов риска, связанных с инфекцией, в том числе: пожилой возраст [47, 48], частые госпитализации и длительное пребывание в больнице [49]. Влияние нутритивного статуса мало исследовано, однако известно, что недоедание прямо или косвенно способствует смертности из-за ослабления защиты от других заболеваний, таких как малярия, респираторные или диарейные заболевания [50]. Было показано, что для некоторых кишечных инфекций,

таких как криптоспоририоз, лямблиоз и энтероагрегативная кишечная палочка, диета с дефицитом белка приводит к худшим исходам этих заболеваний, что было показано на экспериментальных мышинных моделях кишечной инфекции [51, 52, 53].

Экспериментальными исследованиями показано, что состав кишечной микробиоты в присутствии антибиотиков различается у разных экспериментальных групп мышей: находившихся на традиционной диете, либо диете с дополнительными питательными веществами. Хотя микробные изменения различались в зависимости от области получения материала ДНК (слепая кишка и толстая кишка, ткани и просветное содержимое), две группы бактерий *Firmicutes* и *Bacteroidetes* были наиболее подвержены изменениям. Так, *Firmicutes*, обнаруживались в значительно большем числе содержимом толстой кишки мышей, получавших традиционную диету, по сравнению с любой иной диетой после лечения антибиотиками. В то время, колонизация некоторыми группами и видами клостридий защищает от последующей колонизации или заражения патогенным штаммом *C. difficile*. Вместе с тем известно, что *C. difficile* также относятся к микроорганизмам типа *Firmicutes*, что позволяет предположить, что условия питания после лечения антибиотиками у мышей, которых кормили традиционной диетой была такова, что благоприятствовала росту клостридий [54].

Что касается *Bacteroidetes*, то указанные микроорганизмы в относительной степени сохранены в содержимом слепой кишки у мышей, получавших различные диеты на фоне антибиотикотерапии, что, вероятно, и способствовало снижению восприимчивости этих мышей к *C. difficile* [55]. Динамика микробной популяции также изменилась, поскольку соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes* было

значительно выше в содержимом толстой кишки мышей, получавших антибиотики и традиционную диету, по сравнению с любой диетой с определенными питательными веществами. Было показано, что при заболеваниях человека повышенное соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes* является маркером предрасположенности к инфицированию *C. difficile* [56].

Диетотерапия при *C. difficile*-ассоциированной болезни

Как уже указывалось клиническая картина *C. difficile*-ассоциированной болезни представлена значительным разнообразием, что требует разнообразных подходов к терапии заболевания. Наряду с рекомендованной фармакотерапией, важным является устранение провоцирующих заболевание факторов и эффективная диетотерапия. Таким образом, терапия заболевания, вызванных *C. difficile* включает [1, 2, 12]:

- своевременную отмену антибиотиков или других препаратов, вовлеченных в развитие заболевания;
- лекарственную терапию;
- регидратацию;
- нормализацию микрофлоры кишечника;
- диетотерапию и лечебное питание

При этом лечение проводится с учетом тяжести заболевания и возможных осложнений.

Диетотерапия при *C. difficile*-ассоциированной болезни является важнейшей составляющей ведения пациента. При этом следует учитывать, что при любых воспалительных заболеваниях кишечника наблюдается недостаточность питания и как следствие недостаток микронутриентов как результат диареи вследствие повышенной потребности в биологически активных веществах для энергии и пластичного материала, так и вследствие самостоятельного ограничения в питании.

В ранее проведенных экспериментальных исследованиях был проведен анализ эффективности различных рационов питания животных в снижении восприимчивости к *C. difficile* [54]. В исследованиях показано, что традиционный рацион питания животных, одним из основных отличий в составе которой является обилие ферментируемой клетчатки, создает условия для повышенной восприимчивости к инфекции *C. difficile*. Традиционный рацион для экспериментальных животных включал пшеничные отруби, которые содержат до 100% фруктоолигосахаридов (ФОС). Одним из основных отличий является обилие ферментируемой клетчатки, что создает условия для повышенной восприимчивости к инфекции *C. difficile* [57].

В исследовании Мооре с соавт. в экспериментальных исследованиях анализировалась эффективность различных рационов питания животных в снижении восприимчивости к *C. difficile* (54). Был проведен анализ различных рационов питания с исключением ФОС и включением только целлюлозы, неферментируемого ингридиента в качестве источника клетчатки. Другими

углеводами, добавляемыми к диетам, были сахароза, мальтодекстрин и кукурузный крахмал, которые легко всасываются до того, как достигнут толстой кишки. ФОС и другие ферментируемые волокна не перевариваются млекопитающими, но ферментируются в толстой кишке анаэробными бактериями, которые могут расщеплять их (1–2) бета-гликозидные связи. Они способствуют росту резидентных анаэробных бактерий, включая виды *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Clostridium*, которые могут повышать устойчивость к колонизации против *C. difficile*. При лечении антибиотиками широкого спектра действия эта полезная микробиота уменьшается. ФОС остается доступным для токсигенных *C. difficile*. Таким образом, предполагается, что, хотя ФОС и ферментируемая клетчатка могут помочь устранить дисбактериоз толстого кишечника, они также могут питать и стимулировать патогенные бактерии *C. difficile*, уже присутствующие в кишечнике, потенциально усугубляя заболевание. Таким образом, действительно, у людей диета может изменить реакцию хозяина на заболевание за счет своего влияния на микробный состав кишечника [58].

В экспериментальной модели на линейных мышей линии C57BL/6 с инфицированием *C. difficile*, которые находились на традиционной диете (контрольная группа) или диете с 20% или 2% дефицитом белка (опытные группы) установлена несколько высокая выживаемость животных, находившихся на дефицитной по белку диете. Авторы полагают, что связанные с диетой изменения кишечной микробиоты могут влиять на резистентность к колонизации и выработку клостридиальных токсинов, что приводит к увеличению выживаемости животных. Необходимо отметить, что выживаемость зависела и от степени дефицита белка в рационе [54].

Вместе с тем известно, что *C. difficile* ферментирует белок в качестве источника пищи в отсутствие ферментируемых олигосахаридов [59].

В связи с этим, ограничение альтернативного источника энергии или питательных веществ для *C. difficile* может помочь в объяснении некоторых различий в результатах между группами с различным содержанием белка. Как указывают исследователи, механизм, с помощью которого возникают различия в результатах между диетами, содержащими низкую и высокую дозы белка (2% и 20%), нуждается в дальнейшем изучении [54].

В соответствии с рекомендациями международного фонда по *C. difficile* (*C. difficile foundation*, 2022. <https://cdiff.foundation/nutrition>) в период острой

фазы заболевания жидкая диета рекомендуется в течение не более трех дней, поскольку любое длительное использование этой диеты приведет к ухудшению состояния питания больного питания. В рекомендациях указываются определенные продукты и группы продуктов, которых пациент должен избегать во время этого заболевания. Необходимо избегать жирной пищи и продуктов с высоким содержанием жира, которые трудно перевариваются и могут вызвать дополнительные приступы диареи. Дополнительные продукты, которые могут вызвать вздутие и дискомфорт в ЖКТ, такие как капуста, брокколи, цветная капуста, цельнозерновой хлеб, лук, фасоль, орехи, семечки, то желательно ограничить их потребление во время заболевания. Рекомендациями также указывается о необходимости избегать потребления обезжиренных продуктов, которые, как было показано, вызывают эпизоды диареи и повышенное вздутие живота. Также рекомендуется избегать большого количества кофеина, превышающего рекомендуемую норму потребления, так как он может раздражать желудочно-кишечный тракт и оказывать мочегонное действие, способствуя эпизодам диареи, вследствие повышенного транспорта жидкости из тканей в кишечный тракт.

Диарея, безусловно важнейший симптом и потеря массы тела наблюдается более чем у половины пациентов, гипоальбуминемия встречается в 25–50% случаев, анемия у 66% больных,

у подавляющего большинства имеется дефицит железа, существуют четкие данные о недостаточности у данной группы больных фолиевой кислоты, цианокобаламина, кальция, магния, калия, витамина D, меди и цинка [26, 39].

При выраженной диарее у больных вместе с отделяемой слизью и в результате кровотечения происходит большая потеря со стулом белков, электролитов и микроэлементов, особенно выраженная при многократном безкаловом кровавистом и слизистом стуле, и это ведет к снижению количества транспортных альбуминов, что приводит к нарушению доставки нутриентов к тканям. С другой стороны, острое и хроническое воспаление приводит к изменению обмена веществ в сторону катаболизма и, как следствие, повышает потребности организма в энергии и строительном материале. Вместе с тем достаточно часто у данной категории больных встречается резкое снижение аппетита вплоть до анорексии. Пациенты часто сознательно ограничивают объем принимаемой пищи, так как увеличение количества содержимого в толстом кишечнике вызывает усиление болевого синдрома [12, 14, 16, 26].

Недостаточность питания приводит к снижению адаптации возможностей организма, что осложняет лечение пациента и ведет к пролонгированию обострения заболевания, что обуславливает необходимость разработки эффективных подходов к лечебному питанию пациентов.

Лечебное питание при *C. difficile*-ассоциированной болезни

Этиология, патогенез и клиническая картина *C. difficile*-ассоциированной болезни определяет характер рекомендуемого питания.

Задачи, стоящие перед питанием:

- восполнение нутритивной недостаточности;
- снижение токсической реакции (детоксикация питанием);
- восстановление микрофлоры кишечника.

В соответствии с номенклатурой диет (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 05.08.2003 г. № 330) [29] у больных с заболеваниями системы пищеварения рекомендуется основной вариант диеты (ОВД) и диета с механическим и химическим щажением (ЩД). Учитывая патогенез и клинические проявления при *C. difficile*-ассоциированном колите следует [30–33]:

- использовать диету с механическим и химическим щажением, содержащую белков 85–90 г; углеводов 300–350 г, жиров 70–80 г и обеспечивающую 2080–2480 ккал [30–32, 41];
- соблюдать режим дробного питания (6–8 приемов) [30–32, 47];
- механическое щажение должно соблюдаться во всех приемах пищи [30–32, 47];
- порции должны быть от 50 до 200 г на 1 прием пищи [30–32];
- ограничить потребление поваренной соли < 6–10 [30–32];

Диета:

- не должна снижать моторику желудочно-кишечного тракта [25];
- должна содержать антиоксиданты, железо, цинк, медь, магний, пищевые волокна и витамины;
- должна включать продукты, обладающие свойствами пребиотика, для обеспечения субстрата, обеспечивающего развития нормальной микрофлоры [30, 32, 34, 35, 37, 38, 40];
- должна снизить токсическое воздействие токсинов *C. difficile* на организм, обеспечить нормальную работу печени, в том числе ферментов 1 и 2 стадии метаболизма эндо- и экзобиотиков [32, 33, 47];
- должна обеспечивать организм витаминами группы В (В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂), РР, аскорбиновой кислотой [30, 32, 33].

Ограничения:

- следует исключить продукты, вызывающие брожение и гниение в кишечнике, а также сильные стимуляторы желчеотделения, секреции желудка, вещества, раздражающие печень [32];
- исключить употребление продуктов, вызывающих сильное желчегонное действие (жирные продукты, отруби, овощные соки, сырые овощи и фрукты) [47, 30, 32].
- ограничить употребление продуктов, вызывающих брожение и гниение в кишечнике (исключить жареное мясо, алкогольные и газированные напитки, ограничить употребление животного белка, жира, хлебобулочных изделий (сдоба),

- бобовых и необработанных термически овощей и фруктов) [30, 32, 47].
- ограничить продукты, стимулирующие желудочную секрецию (крепкие наваристые супы, сало, жаренные блюда, соленые сыры, крепкий чай и кофе) [30, 32, 47].
- ограничить употребление продуктов, содержащих L-глицин (тыква, фенхель, бананы, молочные продукты, яйца, сырые мясные продукты [1, 39]

Рекомендованная диета подобна диете № 4 и № 4 б по С. М. Певзнеру, а при выраженной инфекционной диарее – диете № 13 [46, 47].

Ограничение в питании калорий и основных нутриентов или голодание при *C. difficile* – ассоциированной болезни противопоказано, т.к. усиливает конкуренцию клостридий за питательные вещества, одним из проявления которой является усиление воспаления [35].

На практике достаточно сложно выполнять диетические требования, особенно в начале заболевания.

1. Для решения этой проблемы в России разработано и производится лечебное диетическое питание, которое предназначено для питания больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и для детоксикации организма.

В качестве продуктов питания при легкой и умеренной стадии *C. difficile*-ассоциированной болезни целесообразно использовать лечебное питание, обеспечивающее режимы химического и механического щажения, снижение альбуминемии, дробность, умеренность при приеме пищи, низкое содержание поваренной соли. Это достигается включением в рацион специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания ЛЕОВИТ GASTRO при болезнях ЖКТ:

- «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой», обладающий противовоспалительным действием [60, 62–64, 66–68];
- «Каша овсяная с травами и семенем льна» с обезболивающим, защитным действием [60, 61, 62, 66–68];
- «Коктейль белково-облепиховый», способствующий эпителизации слизистой [60, 62–65, 66–68];
- Кисель «Желудочный нейтральный», снижающий диспепсические проявления [68].

Указанные продукты уменьшают явления диспепсии, обеспечивают значительное улучшение состояния, уменьшение болей, дискомфорта, повышение качества жизни, снижают воспаление, концентрацию в плазме крови АСТ, АЛТ и ГГТ, СОЭ, СРБ, уровня глюкозы в крови и холестерина, повышение уровня альбумина в крови. А также способствуют улучшению эпителизации [60–68].

Рекомендуется следующая схема назначения лечебного питания ЛЕОВИТ GASTRO:

- на завтрак – Каша овсяная с травами и семенем льна
- на второй завтрак – Кисель Желудочный нейтральный

- на обед – Суп-пюре овощной с травами и овсянкой
- Коктейль белково-облепиховый
- на ужин – Каша овсяная с травами и семенем льна.

Перед сном в соответствии с пожеланием пациента может быть назначено любое из блюд: Коктейль белково-облепиховый или Кисель Желудочный нейтральный [60–68].

В качестве дополнения допускается использование блюд оптимизированного состава для основных вариантов стандартных диет, применяемых в лечебной питании в медицинских организациях РФ, включая отварные или запеченные блюда из мяса, птицы, рыбы, творога, яиц, овощей, кисломолочные продукты [46]. Лечебное питание осуществляется в стационаре и в течение не менее 2 недель после выписки.

2. Для снижения токсического влияния эндо- и экзотоксинов при легкой и тяжелой стадии интоксикации, вызванной *C. difficile*, антиоксидантной защиты, обеспечения организма витаминами (С, В2, В6, РР), микроэлементами (Zn, Mn, Se), пищевыми волокнами, нормализации функции печени и цикла Кребса следует употреблять «Напиток для детоксикации», который обеспечивает выраженную детоксикацию организма [33, 69–75] вследствие:

- восстановления работы ферментных систем, I и II фазы метаболизма;
- повышения антиоксидантной функции печени;
- повышения антиокислительной активности организма;
- восполнение дефицита витаминов и микроэлементов, участвующих в работе ферментных систем детоксикации.

Для снижения уровня эндогенной интоксикации и профилактики рецидивов рекомендован прием продукта «Напиток для детоксикации» 1 раз в день утром и, при необходимости употребления второй раз – в обед, курсом от 3 до 6 месяцев до нормализации маркеров интоксикации [33, 74, 75].

Учитывая способность пробиотиков значительно снизить заболеваемость антибиотик-ассоциированной диареей и доказанную ранее перспективность использования штаммов *Lactobacillus spp* и *rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii* [27, 28, 36, 37, 76–79] для восстановления нормальной кишечной микрофлоры целесообразно использовать специализированные продукты со свойствами пребиотиков, содержащие олигосахариды, инулин, пектин и другие пищевые волокна, что позволит эффективно влиять на прогрессирование клостридиальной инфекции [34, 40]. Указанные пробиотики содержатся в специализированных лечебных диетических и профилактических продуктах, таких как Кисель Желудочный ЛЕОВИТ и Напиток для детоксикации, а также в Киселе Общеукрепляющем ЛЕОВИТ. Инулины и пектины содержат так же специализированные продукты лечебного диетического питания Каша с травами и семенем льна и Суп-пюре овощной с травами и овсянкой [33, 60–68].

Таблица
Свойства специ-
ализированных
диетических
продуктов

№	Наименование диетического продукта	Назначение	Свойства, клинико-лабораторные эффекты	Рекомендации по назначению
1	Суп-пюре овощной с травами и овсянкой»	Продукт щадящей диеты Источник пребиотиков, витаминов А, С, Е, РР, В1, В2, В5, В6, В9, В12, РР, цинка гастронутриентов	Уменьшение явлений диспепсии Уменьшение болей Снижение явлений дискомфорта Противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ) Активизация работы детоксицирующих органов (снижение концентрации АСТ, АЛТ и ГГТ) Нормализация уровня глюкозы; Гипохолестеринемическое действие Восполняет дефицит нутриентов	1–2 раза в день в процессе приема пищи или самостоятельно
2	Каша овсяная с травами и семенем льна	Продукт щадящей диеты Источник пребиотиков, витаминов А, С, Е, РР, В1, В2, В5, В6, В9, В12, РР, цинка гастронутриентов	Уменьшение явлений диспепсии Уменьшение болей Снижение явлений дискомфорта Противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ) Активизация работы детоксицирующих органов (снижение концентрации АСТ, АЛТ и ГГТ) Нормализация уровня глюкозы; Гипохолестеринемическое действие Восполняет дефицит нутриентов	1–2 раза в день в процессе приема пищи или самостоятельно
3	Коктейль белково-облепиховый	Продукт щадящей диеты Источник пребиотиков, витаминов А, С, Е, РР, В1, В2, В5, В6, В9, В12, РР, цинка гастронутриентов, в т.ч. для эпителизации	Уменьшение явлений диспепсии Уменьшение болей Снижение явлений дискомфорта Противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ) Активизация работы детоксицирующих органов (снижение концентрации АСТ, АЛТ и ГГТ) Нормализация уровня глюкозы; Гипохолестеринемическое действие Нормализация белкового обмена (улучшение параметров протеинограммы повышение концентрации альбумина,) Улучшение репаративных процессов, улучшение эпителизации Повышение качества жизни Восполняет дефицит нутриентов	1–2 раза в день до нормализации в крови содержания белка и альбумина в процессе приема пищи или самостоятельно.
4	Коктейль Восстанавливающий	Продукт щадящей диеты. Источник белка, витаминов С, Е, РР, В1, В2, В5, В6, В9, В12, РР.	Восполнение дефицита питательных веществ, в т.ч. белка Ускорение эпителизации Источник энергии Нормализация белкового обмена Нормализация цикла Кребса Общеукрепляющее действие	1–2 раза в день до нормализации в крови содержания белка и альбумина как самостоятельный прием пищи

4. С целью регидратации при выраженной диарее используют негазированную минеральную воду, компоты, кисели, овощные отвары, чай зеленый, фруктовый, травяной по 100–200 мл после каждого жидкого стула [2]. Нельзя употреблять газированные напитки, молоко, кофе [30–32].

5. Для восполнения дефицитов витаминов, образующихся вследствие нарушения обмена веществ и всасывания витаминов в кишечнике, самостоятельного ограничения в питании, следует использовать поливитаминные напитки щадящего действия (специализированный продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания Кисель Витаминный ФОРТЕ, который содержит витамины С, РР, Е, В1, В2, В5, В6, В9, В12, Н и пребиотики или другие доступные напитки аналогичного действия [30–32]. Прием указанных витаминсодержащих продуктов рекомендуется

1–2 раза в день в соответствии с выраженностью имеющегося дефицита.

При тяжелой форме заболеваний, в комплекс лечебных мероприятий включают регидратационную терапию, парентеральное питание с дальнейшим переводом на энтеральное питание [9]. При тяжелой форме инфекции на фоне сильной интоксикации наблюдается потеря аппетита и гипоальбуминемия, что требует интенсивной регидратации, при необходимости парентеральное питание, которое при улучшении состояния пациента заменяется на энтеральное зондовое питание [9].

Энтеральное питание следует начинать с углеводного специализированного детоксикационного напитка для лечебного и профилактического питания – Напитка для детоксикации в течение 1–3 дней 6–8 раз в день по 50–70 мл для адаптации желудочно-кишечного тракта и со 2–4 дней постепенно добавлять белковое энтеральное питание,

№	Наименование диетического продукта	Назначение	Свойства, клинко-лабораторные эффекты	Рекомендации по назначению
5	Кисель «Желудочный нейтральный»	Продукт щадящей диеты. Содержит гастронутриенты, элементы для регидратации. Пребиотик.	Уменьшение явлений диспепсии Уменьшение болей Снижение явлений дискомфорта Противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ) Антиоксидантное действие Снижение уровня ПОЛ Улучшение репаративных процессов, улучшение эпителизации Повышение качества жизни Улучшает иммунный статус	2 раза в день во время второго завтрака и полдника.
6	Напиток для детоксикации	Продукт щадящей диеты. Источник витаминов (А, С, Е, В6, РР) минералов (цинк, марганец, селен). Содержит элементы для детоксикации и регидратации. Пребиотик	Восстановление активности ферментных систем, I и II фазы метаболизма Нормализации функции печени и цикла Кребса Повышение антитоксической функции печени Повышение антиокислительной активности организма Восполнение дефицита витаминов (С, В2, В6, РР) и микроэлементов (Zn, Mn, Se) Нормализация деятельности микробиома	1–2 раза в день утром и в обед (второй прием продукта при приеме 2 раза в день), курсом от 3 до 6 месяцев до нормализации маркеров интоксикации При энтеральном питании в течение первых 3-х дней – 6–8 раз в день по 50–70 мл и со 2–4 дня постепенно добавлять белковое энтеральное питание, доведя соотношение белкового и углеводного компонентов питания к 1:2
7	Кисель Витаминный ФОРТЕ	Продукт щадящей диеты. Источник витаминов (С, РР, Е, В1, В2, В5, В6, В9, В12, Н). Содержит элементы для регидратации. Пребиотик	Восполнение дефицита витаминов (С, РР, Е, В1, В2, В5, В6, В9, В12, Н) Нормализация деятельности микробиома Общеукрепляющее действие	1–2 раза в день в зависимости от степени витаминной недостаточности

постепенно доводя соотношение белкового и углеводного компонентов питания к 1:2. Энтеральное белковое питание должно использоваться осторожно, так как зондовое питание служит фактором риска развития болезни [1, 11].

Когда пациент способен самостоятельно принимать пищу, его переводят на диету с химическим и механическим щажением, аналогично диете при легком и умеренном течении, добавляя продукты, обеспечивающие повышение альбумина в крови. Подробным свойством обладают Коктейль белково-облепиховый и Коктейль Восстанавливающий, которые необходимо назначать по 1–2 раза в день до

нормализации в содержания крови общего белка и альбумина.

В заключение следует отметить, что диета играет ключевую роль в восприимчивости и исходах заболевания, вызванного *C. difficile*, в связи с чем детоксикационное питание рекомендуется принимать до полного выздоровления организма. Параллельно необходимо и восстановление дефицита витаминов с помощью использования поливитаминных напитков. С целью ускорения восстановления организма, состояния микробиома в рационе питания необходимо добавление пребиотиков по схеме, рекомендованной при легком течении болезни.

Литература | References

- Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Рос.журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол., 2016; 26(5), стр. 56–65.
- Жданов К.В. с соавт. Методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению дизентерии и других острых кишечных диарейных инфекций в Вооруженных силах Российской Федерации. Острые
- кишечные диарейные инфекции. Указания по диагностике, лечению и профилактике в Вооруженных силах Российской Федерации, М. 2019, 136 с.
- Осадчук М.А., Свистунов А.А. Антибиотикоассоциированная диарея в клинической практике // Вопросы современной педиатрии /2014/ Том 13/ № 1
- Cohen S. H. 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.
5. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Полуэктова Е.А., Лапина Т.Л., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Clostridium difficile-ассоциированная болезнь // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопрокт., 2015. – № 25(6). – С5–17.
6. Bauer M et al. Clinical and microbiological characteristics of community-onset Clostridium difficile infection in the Netherlands. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15: 1087–1092.
7. Bauer T. M., Lalvani A., Fehrenbach J. et al. Derivation and validation of guidelines for stool cultures for enteropathogenic bacteria other than Clostridium difficile in hospitalized adults. *JAMA.* 2001; 285: 313–319.
8. Clifford L., McDonald et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2442–2449.
9. Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. *РЖГТК*, № 3, 2007, стр. 65–70.
10. Шифрин О.С. Антибиотикоассоциированные поражения кишечника: Справочник поликлинического врача. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 38–41.
11. Thibault R., Graf S., Clerc A., Delieuvin N., Heidegger C. P., Pichard C. Diarrhoea in the ICU: respective contribution of feeding and antibiotics. *Crit Care* 2013; 17(4):153.
12. Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи. Клинические рекомендации. – М., 2017. – 24 с.
13. Шентулин А.А. Рефрактерные и рецидивирующие формы колита, ассоциированного с Clostridium difficile // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2011. – Т. 2. – С. 50–53.
14. Сафин А.Л., Ачкасов С.И., Сухина М.А. Сушков О.И. Факторы риска развития диареи, ассоциированной с Clostridium difficile, у колопроктологических больных (обзор литературы). *Колопроктология*. – 2017. – № 1(59). – С. 59–67.
15. Surawicz C.M., Brandt L. J., Binion D. G., Ananthakrishnan A. N., Curry S. R., Gilligan P. H., McFarland L.V., Mellow M., Zuckerbraun B. S. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections *Am J Gastroenterol* 2013; 108(4):478–98.
16. Николаева И.В., Шестакова И.В., Муртазина Г.Х. Современные стратегии диагностики и лечения Clostridium difficile-инфекции (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. -2018. – № 3. -с.34–42.
17. Debast S.B., Bauer M. P. European society of clinical microbiology and infectious diseases: Update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (2):45–48.
18. Захарова Н.В., Филь Т.С. Микробиологические и клинические особенности инфекции Clostridium difficile. Клиническая микробиология и антимикробная терапия.-2002.-Т.4, № 3. – с. 200–232.
19. Sun X., Savidge T., Feng H. The enterotoxicity of Clostridium difficile toxins. *Toxins (Basel)* 2010; 2(7):1848–80.
20. Warny M., Pepin J., Fang A., Killgore G., Thompson A., Brazier J., Frost E., McDonald L. C. Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005; 366(9491):1079–84.
21. McDonald L.C., Killgore G. E., Thompson A., Owens R. C. Jr., Kazakova S. V., Sambol S. P., Johnson S., Gerding D. N. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2005; 353(23):2433–41.
22. Geric B., Rupnik M., Gerding D. N., Grabnar M., Johnson S. Distribution of Clostridium difficile variant toxinotypes and strains with binary toxin genes among clinical isolates in an American hospital. *J Med Microbiol* 2004; 53(Pt 9):887–94.
23. Лобзин Ю. В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции Clostridium difficile // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4. – № 3. – С. 200–232.
24. Surawicz C.M., Brandt L. J., Binion D. G., Ananthakrishnan A. N., Curry S. R., Gilligan P. H., McFarland L.V., Mellow M., Zuckerbraun B. S. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections *Am J Gastroenterol* 2013; 108(4):478–498. doi:10.1038.ajg.2013.4
25. Nelson R. L., Suda K. J., Evans C. T. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *Cochrane database Syst Rev.* -2017. Mar 3. -vol.3. – P. CD0004610. DOI:10.1002.14651858.CD 004610.pub.5
26. Ткаченко Е.И., Иванов С.В., Ситкин С.И., Место нутриционной поддержки в терапии воспалительных заболеваний кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга* № 4, 2008. – стр. 11–13.
27. Козлов Р.С., Шельгин Ю.А., Веселов А.В. и др. Обзор обновленных практических рекомендаций Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) и американского общества эпидемиологии здравоохранения (SHEA) по инфекциям, вызванным Clostridium difficile, у детей и взрослых. *КМАХ*. -2018. -№ 20(2). – С. 46–124.
28. Сказыбаева Е.В., Скалинская М.И., Бакулин И.Г. Обновленные клинические рекомендации по инфекции Clostridium difficile Американского общества специалистов по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества специалистов в области эпидемиологии здравоохранения (SHEA): краткий обзор основных положений, критические замечания и возможные перспективы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2019. -№ 5(165). -с.3–14.
29. Приказ Минздрава РФ от 5 августа 2003 г. N 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями).
30. Барановский А.Ю. Диетология. 5-е изд.-СПб.: Питер, 2017. –1104с.
31. Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 864 с.
32. Справочник по диетологии / В. А. Тутельян, М.А. Самсонов. – М.: Медицина, 2002.; Издательство: Медицина; 2002 г.; С. 544.
33. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Измерова И.И. Детоксикационное питание / под ред. Т.Л. Пилат. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.-688 с.
34. Шульпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея // ПМЖ. – № 6. – С. 467.
35. Loshua R., Fletcher, et al. // Clostridioides difficile exploits toxin-mediated inflammation to alter the host nutritional landscape and exclude competitors from

- the gut microbiota. // Nature Communications. - № 462, Published: 19 January 2021; DOI: 10.1038/s41467-020-20746-4.
36. Микробиомвмедицине: руководство для врачей / И. О. Стома. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 320 с.
 37. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Д. И. Абдулганиева, С. А. Алексеев, Н. Ю. Ивашкина, Н. В. Корочанская, С. Н. Маммаев, Е. А. Полуэктова, А. С. Трухманов, Ю. П. – М., 2020.
 38. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of in *Clostridium difficile* disease. // *Am J Gastroenterol*, 2006. – 101, P. 812–822.
 39. Paredes-Sabja D., Shen A., Sorg J. A. *Clostridium difficile* spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. *Trends Microbiol*, 2014. – № 22. – P. 406–416.
 40. McFarland L. V. Diarrhea acquired in the hospital // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1993. - № 22. – P. 563–577.
 41. Gilca R, Hubert B, Fortin E, Gaulin C, Dionne M. Epidemiological patterns and hospital characteristics associated with increased incidence of *Clostridium difficile* infection in Quebec, Canada, 1998–2006. *Infection control and hospital epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2010;31(9):939–47. 10.1086/655463
 42. Лечебное питание при хронических заболеваниях / Б. С. Каганов, Х. Х. Шарафетдинов – М.: Эксмо, 2016. – 272 с.
 43. Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Archives of internal medicine*. 2002;162(19):2177–84.
 44. Vollaard EJ, Clasener HA. Colonization resistance. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1994;38(3):409–14.
 45. Wilson KH. The microecology of *Clostridium difficile*. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1993;16 Suppl 4: S214–8.
 46. Тутельян В. А., Гаппаров М. М. Г., Батурин А. К. и др. Семидневные меню для основных вариантов стандартных диет с использованием блюд оптимизированного состава, применяемых в лечебном питании в медицинских организациях Российской Федерации. / Практическое руководство для врачей-диетологов, медицинских сестер диетических, специалистов по организации питания в стационарных учреждениях специального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов, специалистов общественного питания. / Москва, 2014. – 460 с.
 47. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *The New England journal of medicine*. 1994;330(4):257–62. 10.1056/NEJM199401273300406.
 48. Karlstrom O, Fryklund B, Tullus K, Burman LG. A prospective nationwide study of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Sweden. *The Swedish C. difficile Study Group. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1998;26(1):141–5.
 49. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;41(9):1254–60. 10.1086/496986
 50. Guerrant RL, Oria RB, Moore SR, Oria MO, Lima AA. Malnutrition as an enteric infectious disease with long-term effects on child development. *Nutrition reviews*. 2008;66(9):487–505. 10.1111/j.1753-4887.2008.00082.x
 51. Bolick DT, Roche JK, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J, Nataro JP, Guerrant RL. Enterotoxigenic *Escherichia coli* strain in a novel weaned mouse model: exacerbation by malnutrition, biofilm as a virulence factor and treatment by nitazoxanide. *Journal of medical microbiology*. 2013;62(Pt 6):896–905. 10.1099/jmm.0.046300-0
 52. Costa LB, John Bull EA, Reeves JT, Sevilleja JE, Freire RS, Hoffman PS, et al. *Cryptosporidium*-malnutrition interactions: mucosal disruption, cytokines, and TLR signaling in a weaned murine model. *The Journal of parasitology*. 2011;97(6):1113–20. 10.1645/GE-2848.1
 53. Bartelt LA, Roche J, Kolling G, Bolick D, Noronha F, Naylor C, et al. Persistent *G. lamblia* impairs growth in a murine malnutrition model. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(6):2672–84. 10.1172/JCI67294
 54. Moore JH, Pinheiro CC, Zaenker EI, Bolick DT, Kolling GL, van Opstal E, Noronha FJ, De Medeiros PH, Rodriguez RS, Lima AA, Guerrant RL, Warren CA. Defined Nutrient Diets Alter Susceptibility to *Clostridium difficile* Associated Disease in a Murine Model. *PLoS One*. 2015 Jul 16;10(7): e0131829. Doi: 10.1371/journal.pone.0131829.
 55. Lamouse-Smith ES, Tzeng A, Starnbach MN. The intestinal flora is required to support antibody responses to systemic immunization in infant and germ free mice. *PLoS One*. 2011;6(11): e27662 10.1371/journal.pone.0027662).
 56. Ling Z, Liu X, Jia X, Cheng Y, Luo Y, Yuan L, et al. Impacts of infection with different toxigenic *Clostridium difficile* strains on faecal microbiota in children. *Scientific reports*. 2014;4:7485 10.1038/srep07485).
 57. Hussein HS, Campbell JM, Bauer LL, Fahey GC, Hogarth AJ, Wolf BW, et al. Selected fructooligosaccharide composition of pet-food ingredients. *The Journal of nutrition*. 1998;128(12 Suppl):2803S–5S.
 58. Bosscher D, Breynaert A, Pieters L, Hermans N. Food-based strategies to modulate the composition of the intestinal microbiota and their associated health effects. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 2009;60 Suppl 6:5–11.
 59. Ikeda D, Karasawa T, Yamakawa K, Tanaka R, Namiki M, Nakamura S. Effect of isoleucine on toxin production by *Clostridium difficile* in a defined medium. *Zentralblatt für Bakteriologie: international journal of medical microbiology*. 1998;287(4):375–86.
 60. Методические рекомендации «Нутрициологическая профилактика и реабилитация при заболеваниях желудочно-кишечного тракта» / Пилат Т. Л., Кузьмина Л. П., Гуревич К. Г. и др. – М. – 2019. – 36 с.
 61. Пилат Т. Л., Кузьмина Л. П., Лашина Е. Л., Коляскина М. М., Безрукавникова Л. М., Бессонов В. В., Коростелева М. М., Гуревич К. Г., Лагутина Н. П., Ханферьян Р. А. Овсяная каша с травами и семенами льна способствует уменьшению абдоминального болевого синдрома при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Доказательная гастроэнтерология. – Т. № 9, № 1 (2). – 2020. – С. 26–35.

62. Пилат Т.Л., Ханферьян Р.А. Специализированные диетические продукты как факторы повышения эффективности фармакотерапии желудочно-кишечных заболеваний // Терапия. – № 6. – 2020. – С. 212–218.
63. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Лашина Е.Л., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Бессонов В.В., Коростелева М.М., Гуревич К.Г., Лагутина Н.П., Ханферьян Р.А. Опыт применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Медицинский совет. 2020;(4):107–113.
64. Пилат Т.Л., Лашина Е.Л., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Бессонов В.В., Коростелева М.М., Лагутина Н.П., Радыш И.В., Суровцев В.В., Ханферьян Р.А. Эффективность «ЛЕОВИТ GASTRO» при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Ремедиум Поволжье. 2020. – № 2(179). – С. 20–21.
65. Пилат Т.Л., Лашина Е.Л., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Коростелева М.М., Гуревич К.Г., Лагутина Н.П., Ханферьян Р.А. Влияние специализированного диетического коктейля с растительными компонентами на репаративные процессы при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Журнал Поликлиника. 2020– № 1(2). С. 100–110.
66. Пилат Т.Л., Радыш И.В., Суровцев В.В., Коростелева М.М., Ханферьян Р.А. Диетическая коррекция нарушений пищеварения и функций ЖКТ после длительной самоизоляции и карантина, а также пациентов с SARS-CoV-2 в периоде реабилитации // Медицинский совет, 2020. – № 15. – С. 146–152.
67. Пилат Т.Л., Лашина Е.Л., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Коростелева М.М., Бессонов В.В., Гуревич К.Г., Лагутина Н.П., Ханферьян Р.А. Эффективность специализированной диетотерапии у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Терапия. – № 1–2020. – С. 141–149.
68. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Безрукавникова Л.М., Коляскина М.М., Коростелева М.М., Исмагулаева С.С., Ханферьян Р.А. Диетические лечебно-профилактические продукты питания в комплексной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Медицинский совет. 2021. – № 15. – С. 50–57.
69. Т.Л. Пилат, Л.М. Безрукавникова, М.М. Коляскина, В.В. Бессонов, Н.А. Анварул, Р.А. Ханферьян. Исследование эффективности детоксицирующего влияния комплексной программы питания DETOX на функциональные показатели организма. Терапия. 2020. № 2. С. 156–163.
70. Методические рекомендации «Изучение клинической эффективности применения комплексной программы питания «DETOX» («ДЕТОКС») / Коляскина М.М., Сорокина Н.С., Безрукавникова Л.М. и др. – М., 2019. – 22 с.
71. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Коляскина М.М., Радыш И.В., Ханферьян Р.А. Специализированная нутритивная поддержка пациентов с COVID-19 диетическими лечебными продуктами питания в условиях стационара // Терапия. 2021. – № 2 (44)/Т.7. – С. 153–159.
72. Пилат Т.Л., Алексеенко С.Н., Крутова В.А., Акимов М.Ю., Радыш И.В., Умнова Т.Н., Истомин А.В., Гордеева Е.А., Коростелева М.М., Ханферьян Р.А. Проблемы питания больных COVID-19-вирусной инфекцией и возможности нутритивной коррекции нарушений // Медицинский совет. 2021. – № 4. – С. 144–154.
73. Пилат Т.Л., Истомин А.В., Гордеева Е.А., Ханферьян Р.А. Может ли детоксикационное питание быть вспомогательным средством при лечении и реабилитации больных, инфицированных вирусом COVID-19 // Лечащий врач. 2021. – № 4. – С. 43–49.
74. Кузьмина Л.П., Пилат Т.Л., Безрукавникова Л.М., Коляскина М.М. Оценка лабораторных показателей эндогенной интоксикации при различных патологиях профессиональной и инфекционной этиологии // Терапия. 2021. – № 9. – С. 174–182.
75. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М. Роль желудочно-кишечного тракта в процессах интоксикации и детоксикации организма // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. – Вып. 183, № 11. – С. 118–125.
76. Kali A., Charles M. V.P., Srirangaraj S. Cadazolid: A new hope in the treatment of Clostridium difficile infection. Australas. Med. J. – 2015. – № 8(8). – P. 253–262.
77. Sinclair A., Xie X., Saab L. et al. Lactobacillus probiotics in the prevention of diarrhea associated with Clostridium difficile: a systematic review and Bayesian hierarchical meta-analysis // CMAJ open. – 2016. – Т. 4. – № 4. – P. E706
78. Guo S., Yan W., McDonough S.P. et al. The recombinant Lactococcus lactis oral vaccine induces protection against C. difficile spore challenge in a mouse model. Vaccine. – 2015. – № 13 (33). – P. 1586–1595
79. Lau C.S., Chamberlain R.S. Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. Int. J. Gen. Med. DovePress, – 2016. – № 9. – P. 27–37.