

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-64-69>



Колит, ассоциированный с приемом микофенолата мофетила и инфекцией *Clostridium difficile*

А.И. Долгушина¹, А.А. Селянина^{1,*}, Е.А. Мезенцева¹, А.Г. Василенко², Л.И. Поздеева², Л.Ю. Журавлева², Е.Р. Олевская^{1,2}, Е.А. Федорова²

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Российская Федерация

Цель: представить клиническое наблюдение колита, обусловленного приемом микофенолата мофетила, в сочетании с *Clostridium difficile*-ассоциированной болезнью.

Основные положения. Микофенолата мофетил (ММФ) является эффективным иммунодепрессивным средством, к его побочным эффектам относится воздействие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Пациент 37 лет, страдающий сахарным диабетом 1-го типа, поступил в отделение гастроэнтерологии с клиникой диареи с гематохезией. В 2012 г. произведена додиализная трансплантация почки от родственного донора в связи с диабетической нефропатией, с этого момента до настоящего времени постоянно принимал ММФ в дозе 2000 мг в сутки. При диагностической колоноскопии выявлен катарально-язвенный колит, в анализе кала — токсины *C. difficile*. Проведенные исследования позволили исключить язвенный колит, ишемический колит, болезнь «трансплантат против хозяина». При отмене ММФ и назначении ванкомицина отмечена положительная клинико-эндоскопическая динамика.

Заключение. Приведенное наблюдение демонстрирует клиническую картину и алгоритм диагностики колита, ассоциированного с приемом ММФ. Особенностью данного случая служит сочетание с инфекцией *C. difficile*.

Ключевые слова: колит, ассоциированный с приемом микофенолата мофетила, микофенолата мофетил, *Clostridium difficile*, *C. difficile*-ассоциированная болезнь, диарея, гематохезия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Долгушина А.И., Селянина А.А., Мезенцева Е.А., Василенко А.Г., Поздеева Л.И., Журавлева Л.Ю., Олевская Е.Р., Федорова Е.А. Колит, ассоциированный с приемом микофенолата мофетила и инфекцией *Clostridium difficile*. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):64–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-64-69>

Mycophenolate Mofetil and *Clostridium difficile*-associated Colitis

Anastasia I. Dolgushina¹, Anna A. Selyanina^{1,*}, Elena A. Mezenceva¹, Alexander G. Vasilenko², Larisa I. Pozdeeva², Lyudmila Yu. Zhuravleva², Elena R. Olevskaya^{1,2}, Elena A. Fedorova²

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim. A clinical observation of colitis conditioned by mycophenolate mofetil intake and concomitant *Clostridium difficile*-associated disease.

Key points. Mycophenolate mofetil (MMF) is an active immunosuppressant with side effects affecting gastrointestinal tract (GIT). A 37-yo male patient with type 1 diabetes mellitus was admitted at a gastroenterology unit with clinical signs of diarrhoea with haematochezia. A history of diabetic nephropathy and related-donor pre-dialysis kidney transplantation in 2012, since when MMF intake was 2000 mg daily. Catarrhal ulcerative colitis in colonoscopy, *C. difficile* toxins in pathogen stool panel. Ulcerative, ischaemic colitis and the graft-versus-host disease were ruled out in examination. A positive clinical and endoscopic trend was observed upon MMF withdrawn and start of vancomycin.

Conclusion. The case presented illustrates the clinical picture and diagnostic algorithm in MMF-associated colitis. The case-distinctive is association with *C. difficile* infection.

Keywords: mycophenolate mofetil-associated colitis, mycophenolate mofetil, *Clostridium difficile*, *C. difficile*-associated disease, diarrhoea, haematochezia

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Dolgushina A.I., Selyanina A.A., Mezenceva E.A., Vasilenko A.G., Pozdeeva L.I., Zhuravleva L.Yu., Olevskaya E.R., Fedorova E.A. Mycophenolate Mofetil and *Clostridium difficile*-associated Colitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(4):64–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-64-69>

Введение

В настоящее время микофенолата мофетил (ММФ) широко применяется в лечении пациентов ревматологического профиля и зарекомендовал себя как один из наиболее часто используемых иммунодепрессивных средств после трансплантации органов [1]. ММФ представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (МФК). Его иммуносупрессивное действие связано с ингибированием инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), которая подавляет синтез гуанозиновых нуклеотидов (инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «микофенолата мофетил», регистрационный номер ЛП-005113 от 15.10.2018). При высокой эффективности ММФ имеет побочные явления, в частности со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые чаще всего возникают в течение первых 6 месяцев после начала приема и включают тошноту, рвоту, боль в животе и диарею. Эндоскопическая и гистологическая картина колита, ассоциированного с приемом ММФ, во многом схожа с проявлениями воспалительных заболеваний кишечника, ишемического колита и болезни «трансплантат против хозяина» [2, 3]. Согласно ретроспективному анализу, проведенному F.H. Calmet et al., у наблюдаемых после трансплантации пациентов, прошедших колоноскопию в период 2000–2010 гг., колит, ассоциированный с приемом ММФ, был зафиксирован в 9 % случаев. При этом эндоскопические находки варьировали от эритемы у 33 % пациентов до эрозий и язв в 19 % случаев [4].

Клиническое наблюдение

Пациент Т., 1983 года рождения, поступил в отделение гастроэнтерологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница» (ГБУЗ ЧОКБ) с жалобами на боль в подвздошных областях, возникающую без четкой связи с актом дефекации, неоформленный стул до 6 раз в сутки с примесью слизи и значительным количеством крови при каждой дефекации, тенезмы, похудание на 4 кг в течение недели.

Anamnesis vitae. Страдает сахарным диабетом (СД) 1-го типа с 1993 года, диагноз установлен в возрасте 10 лет. Диабетическая нефропатия диагностирована в 2007 году. С 2012 года проводится помповая инсулинотерапия инсулином короткого действия, суточная доза до 50 Ед в сутки, гликированный гемоглобин 6,2 %. В 2012 году пациенту произведена додиализная трансплантация почки от родственного донора (матери). С 2012 года постоянно принимает иммуносупрессивную терапию, на момент осмотра: такролимус 2,5 мг в сутки, ММФ 2000 мг в сутки, метилпреднизолон 4 мг в сутки. Страдает гипертонической болезнью, принимает антигипертензивные препараты

(комбинация амлодипина и валсартана). Со слов пациента, около 2–5 месяцев назад принимал три вида антибактериальных препаратов (названия не помнит) по поводу острого бронхита. Пациент не курит, алкоголь не употребляет.

Anamnesis morbi. За неделю до госпитализации впервые появились жалобы на интенсивную боль в животе, учащение стула до 15 раз с примесью слизи, крови в каждой порции, тенезмы до 3 раз в сутки, повышение температуры тела до 38 °С. Амбулаторно проведена диагностическая колоноскопия, по результатам которой до восходящего отдела средней трети восходящей ободочной кишки выявлена отечность, гиперемия, диффузная кровоточивость слизистой оболочки, в поперечно-ободочной и нисходящей кишке – язвенные дефекты до 0,5 мм с налетом фибрина. Осмотр проведен не полностью из-за выраженных воспалительных изменений слизистой оболочки. Заключение: диффузный катарально-язвенный колит. По данным лабораторных методов обследования, проведенных на амбулаторном этапе, обращало на себя внимание наличие в общем анализе крови лейкоцитоза – $19,6 \times 10^9/\text{л}$ с увеличением палочкоядерных нейтрофилов до 24 %, в биохимическом анализе крови зафиксировано повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 106,1 мг/л.

Пациент направлен на госпитализацию в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ ЧОКБ с предварительным диагнозом «язвенный колит». Учитывая клинику кишечного кровотечения, при поступлении был собран междисциплинарный консилиум в составе гастроэнтеролога, хирурга и эндоскописта и принято решение о проведении сигмоскопии без подготовки с целью исключения тяжелой атаки язвенного колита. Колоноскоп проведен в верхнюю треть сигмовидной кишки, слизистая осмотренных отделов толстой кишки местами очагово гиперемирована, рыхлая, тусклая, эластична, сосудистый рисунок местами сглажен, просвет кишки не изменен, в просвете кишечное содержимое, складки выражены обычно, расправляются свободно, физиологические сфинктеры выражены, тонус их сохранен, тонус кишки сохранен. Заключение: на осмотренных отделах кишки эндоскопических данных за язвенный колит не выявлено. По данным гистологического исследования в собственной пластинке определяется диффузная умеренно выраженная лимфоплазмноклеточная и слабая эозинофильная инфильтрация. В заключении гистологического исследования биопсийного материала: хронический умеренно выраженный неактивный диффузный колит.

Объективно при поступлении состояние пациента средней тяжести, телосложение нормостеническое, питание нормальное, индекс массы тела составил $22 \text{ кг}/\text{м}^2$. Температура тела 36,9 °С. Кожные покровы обычной окраски, чистые, сухие. Периферических отеков нет. Щитовидная железа не увеличена. Оволосение по мужскому типу.

Распределение подкожно-жировой клетчатки равномерное. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Костно-мышечная система внешне не изменена. Дыхание через нос свободное. Грудная клетка внешне не изменена, межреберные промежутки не расширены. Границы легких в пределах нормы. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 18 в минуту. Прекардиальная область внешне не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. При аускультации сердца тоны ритмичные, шумов нет, частота сердечных сокращений 78 ударов в минуту, артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот не увеличен, симметричен, участвует в акте дыхания. Пальпаторно живот мягкий, болезненный в левой подвздошной области. Пальпируется пересаженная почка в левой фланковой области, безболезненная, не увеличена. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Асцит нет. Мочепускание нормальное, безболезненное. Цвет мочи желтый.

При анализе лабораторных методов обследования значимых отклонений в клиническом и биохимическом анализах крови не было выявлено, из изменений отмечалось незначительное увеличение уровня фибриногена до 5,78 г/л, снижение уровня сывороточного железа до 3,9 мкмоль/л при уровне ферритина 238 нг/мл. При исследовании кала роста патогенных энтеробактерий не было выявлено. ДНК цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции в крови не обнаружено. В копрограмме эритроцитов и лейкоцитов не обнаружено, однако кал на скрытую кровь был резко положительный. В кале при помощи иммунохроматографического анализа были выявлены токсины А и В *C. difficile* (VedaLab, Франция).

Принимая во внимание наличие СД как фактора риска развития раннего атеросклероза в качестве возможного диагноза необходимо рассматривать ишемический колит [3]. Пациенту была проведена ультразвуковая доплерография брюшной аорты и ее висцеральных ветвей, МСКТ органов брюшной полости, при этом гемодинамически значимых стенозов мезентериальных артерий не выявлено.

Учитывая возможность развития диареи с гематезией при болезни «трансплантат против хозяина», одним из первых пунктов диагностического поиска являлось исключение данного диагноза. При поступлении пациент был осмотрен нефрологом, согласно рекомендациям которого произведена МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, определены лабораторные маркеры почечного повреждения [5]. Заключение МСКТ: состояние после трансплантации почки в 2012 году. Секреторная и экскреторная функции почки, по визуальной оценке, сохранены, своевременны. Признаков острых воспалительных изменений трансплантированной почки не выявлено. Кисты трансплантированной почки

(Bosniak I). Чашечно-лоханочная система не расширена, не деформирована. Почечные артерия и вена равномерно контрастированы. Воспалительные изменения ободочной кишки с формированием инфильтрата по ходу восходящей кишки и на уровне печеночного угла. Свободная жидкость в брюшной полости. Абдоминальная лимфаденопатия. Гепатомегалия. Деформация желчного пузыря. Нефросклероз с двух сторон.

Стоит отметить, что уровень почечных шлаков оставался нормальным: креатинин сыворотки 106 мкмоль/л, мочевины сыворотки 6,7 ммоль/л. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ составила 77 мл/мин/1,73 м². Помимо стандартных анализов для исключения болезни «трансплантат против хозяина» пациенту определен нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (UNGAL), значение которого составило 20,1 нг/мл (норма до 130 нг/мл). Также в динамике было проведено УЗИ трансплантированной почки с оценкой кровотока. Заключение: состояние после трансплантации почки. Умеренные диффузные изменения паренхимы, умеренная пиелозктазия, кисты трансплантата. Повышение индекса резистентности по почечной артерии трансплантата.

В связи с отсутствием поражения прямой кишки — типичного эндоскопического признака язвенного колита, данных лабораторных и инструментальных методов исследования (отсутствие гемодинамически значимого стеноза мезентериальных артерий, признаков болезни «трансплантат против хозяина») сформулирован диагноз. Основное сочетанное заболевание: 1. Колит, ассоциированный с приемом микофенолата мофетила. Ректальное кровотечение (август 2020 года), консервативно остановленное. 2. *C. difficile*-ассоциированный колит тяжелой степени. 3. СД 1-го типа. Диабетическая нефропатия с исходом в нефросклероз. ХБП С2. СКФ 77 мл/мин/1,73 м². Аллотрансплантация почки от родственного донора от 2012 года (додиализная). Вторичный эритроцитоз. Диабетическая пролиферативная ретинопатия обоих глаз. Диабетическая дистальная сенсорно-моторная полинейропатия. Целевые уровни гликемического контроля: гликированный гемоглобин (HbA1C) < 6,5 %, гликемия натощак < 6,5 ммоль/л, через 2 часа после еды < 8,0 ммоль/л, на ночь < 9,0 ммоль/л.

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению *C. difficile*-ассоциированной болезни тяжелого течения на стационарном этапе лечения больному был назначен метронидазол в дозе 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней, ванкомицин 125 мг 4 раза в сутки на 10 дней [6]. Следует отметить, что с учетом возможности токсического действия ММФ на колонocyты и исключения болезни «трансплантат против хозяина» нефрологом рекомендовано воздержаться от приема ММФ с первых дней госпитализации.

Из иммуносупрессивной терапии пациент продолжил прием такролимуса 2,5 мг в сутки, метилпреднизолона 4 мг в сутки. В качестве антигипертензивной терапии назначен амлодипин/валсартан 10/160 мг 1 раз в сутки. Лечение СД производилось посредством помповой инсулинотерапии.

Через неделю с момента госпитализации и стационарного лечения у пациента отмечена значительная положительная клиничко-лабораторная динамика: нормализовались стул и показатели общего анализа крови, уровень СРБ составил 2 мг/л. Произведена повторная колоноскопия: колоноскоп проведен в дистальный отдел подвздошной кишки: слизистая оболочка кишки бархатистая, обычной окраски, эластична, сосудистый рисунок сохранен, просвет кишки не изменен, в просвете содержимого нет, складки выражены обычно, расправляются свободно. Баугиниева заслонка губовидная, функционирует ритмично, слизистая оболочка ее обычной окраски, блестящая, эластична, на заслонке визуализируется неровный древовидный рубец до 1,0 см (рис. 1А). Устье червеобразного отростка расположено типично, не деформировано, слизистая оболочка его не изменена. Слизистая оболочка всех отделов толстой кишки обычной окраски, блестящая, эластична, сосудистый рисунок сохранен, просвет кишки не изменен, складки выражены обычно, расправляются с трудом, тонус кишки снижен. Слизистая оболочка области печеночного угла отечная, рыхлая, визуализируется единичный язвенный дефект до 0,5 см, вал инфильтрации выражен умеренно (рис. 1В). Заключение: на момент осмотра эндоскопических данных за псевдомембранозный колит не выявлено. Язва печеночного угла (вероятнее всего, индуцированная иммуносупрессивной терапией).

Проведена ступенчатая биопсия слизистой оболочки толстой кишки.

По результатам гистологического исследования биоптата, взятого из области рубца баугиниевой заслонки, слизистая оболочка нормального гистологического строения. В области печеночного угла — периульцерозный неактивный колит. В слизистой оболочке нисходящего отдела ободочной кишки и нижней трети сигмовидной кишки определяется хронический выраженный диффузный неактивный колит. Слизистая оболочка нижней трети прямой кишки нормального гистологического строения. Таким образом, быстрый регресс клиничко-эндоскопической картины после отмены ММФ и назначения ванкомицина может служить подтверждением установленного диагноза.

Обсуждение

Приведенный клинический случай демонстрирует возможность сочетанного агрессивного действия ММФ и *Clostridium difficile* на толстую кишку у пациента с иммуносупрессией. Известно, что при попадании в организм ММФ всасывается и гидролизуется до активной МФК, а затем инактивируется печеночным ферментом уридиндифосфат глюконозилтрансферазой (УГТ) и трансформируется в глюкуронидированную МФК (ГМФК) и небольшое количество ацилГМФК (АцГМФК). ГМФК и АцГМФК выводятся в основном с мочой, но около 10 % при помощи белка 2 члена подсемейства С аденозинтрифосфат связывающей кассеты (АВСС2) вновь транспортируется в ЖКТ, где бактерии, экспрессирующие фермент глюкуронидазу (ГУЗ), удаляют фрагмент глюкуроновой кислоты (ГК) с образованием свободной

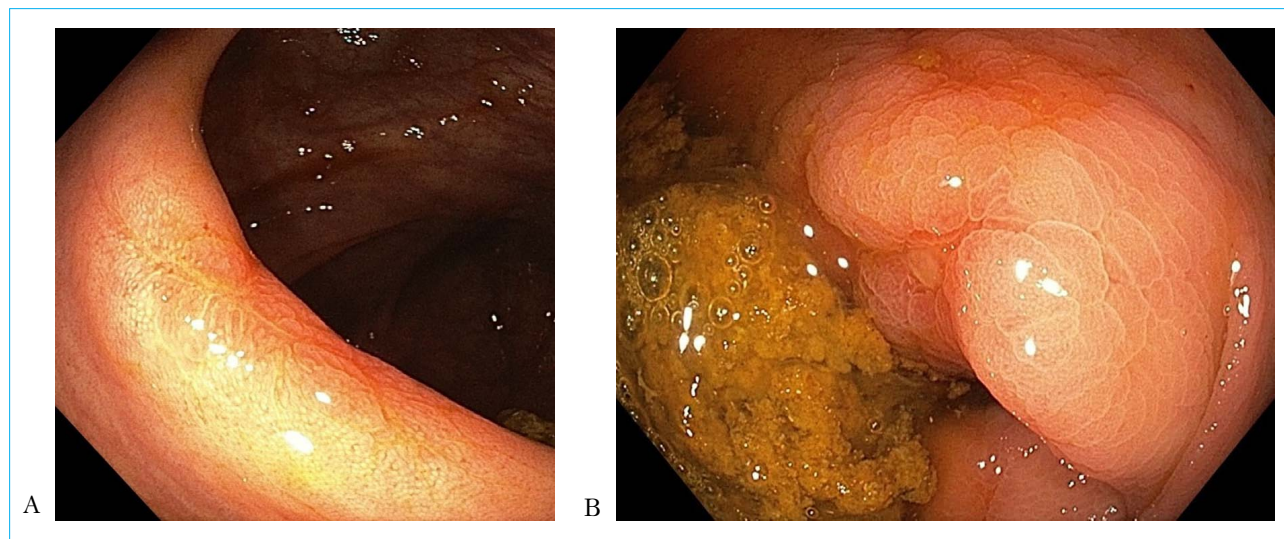


Рис. 1. Колоноскопия. А — на баугиниевой заслонке визуализируется рубец до 1,0 см. В — слизистая оболочка области печеночного угла отечная, рыхлая, визуализируется единичный язвенный дефект до 0,5 см, вал инфильтрации выражен умеренно

Fig. 1. Colonoscopy. A. 1.0-cm scar visualised on ileocecal valve. B. Hepatic angle mucosa oedematous spongy with single 0.5-cm ulcerous defect, infiltration bank moderately pronounced

МФК и ГК. Полученная ГК доступна в качестве источника углерода для бактериального метаболизма, а МФК подвергается энтерогепатической рециркуляции [7, 8].

Точный механизм токсического действия ММФ на ЖКТ не известен, однако имеются доказательства того, что прием ММФ значительно изменяет состав микрофлоры кишечника и тем самым может способствовать росту патогенных и условнопатогенных микроорганизмов [9–11]. Некоторые исследования показывают, что воздействие ММФ на состав микробиоты кишечника осуществляется путем увеличения количества бактерий, экспрессирующих фермент ГУЗ. В частности, в кишечнике у пациентов после трансплантации органов отмечено увеличение представителей *Proteobacteria*, таких как β -глюкуронидаза-продуцирующие *Escherichia* и *Shigella* [12, 13]. Повышенная экспрессия и активность ГУЗ приводят к увеличению в толстой кишке концентрации МФК, которая стимулирует высвобождение интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа, а также образование неоантигенов и последующую активацию иммунной системы, вызывая реакцию гиперчувствительности или аутоиммунный ответ. Кроме того, МФК обладает дополнительным антибактериальным эффектом, за счет которого может вызывать изменения в микробиоте желудочно-кишечного тракта и способствовать росту анаэробных бактерий [14]. В совокупности это может способствовать росту, распространению и проявлению патогенных свойств *C. difficile*. С другой стороны, учитывая, что клостридии также способны продуцировать ГУЗ [15], нельзя исключить их способность потенцировать энтеротоксическое действие ММФ и МФК, способствуя формированию своего рода «порочного круга».

Литература / References

1. Staatz C.E., Tett S.E. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: An update. Arch. Toxicol. 2014;88:1351–89. DOI: 10.1007/s00204-014-1247-1
2. Liapis G., Boletis J., Skalioti C., Bamias G., Tsimaritou K., Patsouris E., Delladetsima I. Histological spectrum of mycophenolate mofetil-related colitis: association with apoptosis. Histopathology. 2013;63:649–58. DOI: 10.1111/his.12222
3. Johal K., Ratuapli S.K., Lam-Himlin D.M., Guru-du S.R. Mycophenolate mofetil-induced segmental colitis mimicking ischemic colitis. Case Rep Gastroenterol. 2014;8(1):95–100. DOI: 10.1159/000360847
4. Calmet F.H., Yarur A.J., Pukazhendhi G., Ahmad J., Bhamidimarri K.R. Endoscopic and histological features of mycophenolate mofetil colitis in patients after solid organ transplantation. Ann. Gastroenterol. 2015;28:366–73.
5. Papadimitriou J.C., Cangro C.B., Lustberg A., Khaled A., Nogueira J., Wiland A., et al. Histologic features of mycophenolate mofetil-related colitis: a graft-versus-host disease-like pattern. Int J Surg Pathol. 2003;11:295–302. DOI: 10.1177/106689690301100406
6. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лануна Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2016;26(5):56–65. [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Y.A., Shifrin O.S., et al. Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2016;26(5):56–65 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65
7. Lamba V., Sangkuhl K., Sanghavi K., Fish A., Altman R.B., Klein T.E. PharmGKB summary: mycophenolic acid pathway. Pharmacogenet Genomics. 2014;24(1):73–9. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000010
8. Pellock S.J., Redinbo M.R. Glucuronides in the gut: Sugar-driven symbioses between microbe and host. J. Biol. Chem. 2017;292:8569–76. DOI: 10.1074/jbc.R116.767434
9. Shaw L.M., Figurski M., Milone M. C., Trofe J., Bloom R.D. Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid. CJASN. 2007;2(5):1062–72. DOI: 10.2215/CJN.03861106
10. Taylor M.R., Flannigan K.L., Rahim H., Mohamud A., Lewis I.A., Hirota S.A., Greenway S.C. Vancomycin relieves mycophenolate mofetil-induced gastrointestinal toxicity by eliminating gut bacterial β -glucuronidase activity. Sci Adv. 2019;5(8):eaax2358. DOI: 10.1126/sciadv.aax2358
11. Allison A.C., Eugui E.M. Mechanism of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. Transplantation. 2005;80(2 Suppl):S181–90. DOI: 10.1097/01.tp.0000186390.10150.66
12. Flannigan K.L., Rajbar T., Moffat A., McKenzie L.S., Dicke F., Rioux K., et al. Changes in composition of the

Стоит также отметить, что в исследовании M.R. Taylor et al. было продемонстрировано, что ванкомицин эффективно воздействует на бактерии, экспрессирующие ГУЗ, и предотвращает воспаление толстой кишки, вызванное ММФ, без снижения терапевтического уровня МФК в крови [10].

Несмотря на значительную положительную динамику и регресс клинико-эндоскопической симптоматики, вопрос о дальнейшей тактике в отношении приема иммуносупрессивной терапии, в частности возобновления приема ММФ, остается открытым. В настоящее время существуют лишь единичные сообщения, описывающие возможности будущей иммуносупрессивной терапии в подобной ситуации. Так, J. Gameiro et al. предлагают прием низких доз ММФ, также рассматривается переход на ММФ с энтеросолюбильным покрытием, однако стоит отметить, что исчерпывающих данных по этому вопросу не опубликовано [14].

Заключение

Диагностика и лечение колита, ассоциированного с приемом ММФ, являются сложной задачей, требующей мультидисциплинарного подхода с привлечением гастроэнтеролога, эндоскописта и трансплантолога. Приведенный клинический случай демонстрирует возможность развития сочетанного поражения толстой кишки, обусловленного ММФ и *C. difficile*, у пациентов, принимающих иммуносупрессивную терапию. Нельзя исключить наличие патогенетической взаимосвязи токсического действия ММФ с *C. difficile*-ассоциированной болезнью. Назначение ванкомицина в данной группе больных может способствовать регрессу клинико-эндоскопической картины.

- gut bacterial microbiome after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in a pediatric heart transplant patient. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4:17. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00017
13. *Flannigan K.L., Taylor M.R., Pereira S.K., Rodriguez-Arguello J., Moffat A.W., Alston L., et al.* An intact microbiota is required for the gastrointestinal toxicity of the immunosuppressant mycophenolate mofetil. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(9):1047–59. DOI: 10.1016/j.healun.2018.05.002
14. *Gameiro J., Rodrigues N., Melo M.J., Gonçalves J., Santana A., Guerra J.* Mycophenolate Mofetil-Induced Colitis with Graft Versus Host Disease-Like Features in a Renal Transplant Recipient: Case Report and Literature Review. *EMJ Nephrol.* 2018;6(1):96–101.
15. *Stringer A.M., Gibson R.J., Logan R.M., Bowen J.M., Yeoh A.S.J., Keefe D.M.K.* Faecal microflora and β -glucuronidase expression are altered in an irinotecan-induced diarrhea model in rats. *Cancer Biology & Therapy.* 2008;7:12:1919–25. DOI: 10.4161/cbt.7.12.6940

Сведения об авторах

Долгушина Анастасия Ильинична — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dolgushinaai@yandex.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Селянина Анна Алексеевна* — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: anna-selyanina@mail.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

Мезенцева Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: alena_mez_75@mail.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9155-2334>

Василенко Александр Георгиевич — заведующий отделением гастроэнтерологии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

Контактная информация: vasal.74@mail.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3238-0979>

Поздеева Лариса Ивановна — врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

Контактная информация: pozdeeva.lora@mail.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70

Журавлева Людмила Юрьевна — заведующая отделением нефрологии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

Контактная информация: milana_1610@mail.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70.

Олевская Елена Рафаиловна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая отделением эндоскопии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

Контактная информация: endo74@mail.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

Федорова Елена Анатольевна — врач-эндоскопист отделения эндоскопии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

Контактная информация: fea74@yandex.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70

Information about the authors

Anastasia I. Dolgushina — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Chair of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: dolgushinaai@yandex.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Anna A. Selyanina* — Research Assistant, Chair of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: anna-selyanina@mail.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

Elena A. Mezenceva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics, South Ural State Medical University.

Contact information: alena_mez_75@mail.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9155-2334>

Alexander G. Vasilenko — Head of Gastroenterology Unit, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

Contact information: vasal.74@mail.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3238-0979>

Larisa I. Pozdeeva — Physician (gastroenterology), Gastroenterology Unit, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

Contact information: pozdeeva.lora@mail.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.

Lyudmila Yu. Zhuravleva — Head of Nephrology Unit, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

Contact information: milana_1610@mail.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.

Elena R. Olevskaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Endoscopy Unit, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

Contact information: endo74@mail.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>.

Elena A. Fedorova — Physician (endoscopy), Endoscopy Unit, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

Contact information: fea74@yandex.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.

Поступила: 25.01.2021 Принята: 01.04.2021 Опубликована: 30.09.2021

Submitted: 25.01.2021 Accepted: 01.04.2021 Published: 30.09.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author