



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.2.042>



Руцкая И.А.¹ ✉, Пиманов С.И.²

¹ Витебская областная клиническая инфекционная больница, Витебск, Беларусь

² Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

Прогнозирование рецидивов вызванного *Clostridioides difficile* энтероколита по ультразвуковой характеристике ободочной кишки

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Руцкая И.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование, написание текста – Пиманов С.И.

Подана: 15.04.2024

Принята: 10.06.2024

Контакты: ipor@yandex.ru

Резюме

Введение. Антибиотик-ассоциированная диарея, представленная клостридиальным энтероколитом, является опасным и потенциально фатальным заболеванием, которое нередко имеет рецидивирующее течение. Проблема прогнозирования развития рецидива энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, в клинической практике не решена.

Цель. Разработать ультразвуковой критерий прогнозирования рецидива энтероколита, вызванного *Cl. difficile*.

Материалы и методы. Обследовано 103 пациента с энтероколитом, вызванным *Cl. difficile*. Оцениваемые факторы риска включали пол, возраст, тяжесть энтероколита, наличие COVID-19, а также значение толщины стенки толстой кишки, полученное при ультразвуковом исследовании кишечника в конце курса этиотропной терапии. Для разработки прогностической модели использовались методы корреляционного анализа и бинарной логистической регрессии. С целью определения порогового значения толщины кишечной стенки выполнялся ROC-анализ. Учитывая малый размер выборки, оценка эффективности модели и полученного критерия прогнозирования проводилась путем внутренней и внешней валидации.

Результаты. Прогностически значимым предиктором рецидива энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, явился ультразвуковой показатель толщины стенки толстой кишки в любом из ее отделов на этапе окончания этиотропной терапии (AUC=0,899, 95% ДИ 0,791–0,963, $p<0,0001$). При максимальной толщине стенки толстой кишки более 6,0 мм в любом ее отделе имелся риск рецидива с предсказующей ценностью положительного результата 100% (чувствительность 80,95%, специфичность 100,00%, $p<0,0001$). Валидация подтвердила эффективность разработанной прогностической модели и ультразвукового критерия. Диагностическая точность прогнозирования развития рецидива энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, составила 89,66%. Наличие COVID-19 не показало значимого влияния на вероятность развития рецидива клостридиальной инфекции.

Заключение. Разработанный ультразвуковой критерий прогнозирования рецидива энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, обладает высокой диагностической точностью.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, *Clostridioides difficile*, рецидив, ободочная кишка, энтероколит, COVID-19

Rutskaya I.¹ ✉, Pimanov S.²

¹ Vitebsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Vitebsk, Belarus

² Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Prediction of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection by Ultrasound Imaging Features of the Colon

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing, collection of material, processing, writing the text – Rutskaya I.; concept and design of the study, editing, writing the text – Pimanov S.

Submitted: 15.04.2024

Accepted: 10.06.2024

Contacts: iporu@yandex.ru

Abstract

Introduction. Antibiotic-associated diarrhea associated with *Cl. difficile* infection is a dangerous and potentially fatal disease, which often has a recurrent course. The problem of predicting the recurrence of *Cl. difficile* colitis has not been solved in clinical practice.

Purpose. To develop ultrasound criterion for predicting the recurrence of *Cl. difficile* colitis.

Materials and methods. A total of 103 patients suffering from *Cl. difficile* colitis were examined. The risk factors evaluated included sex, age, severity of enterocolitis, the presence of COVID-19, and the value of colonic wall thickness obtained by intestinal ultrasound at the end of etiotropic treatment course. Correlation analysis and binary logistic regression were used to develop a prognostic model. ROC-analysis was performed to determine the cut-off value of intestinal wall thickness. The effectiveness of the model and the obtained prediction criterion was assessed by internal and external validation considering the small sample size.

Results. Ultrasound thickness value of the colonic wall in any colon segment at the end of etiotropic treatment course appeared a significant predictor of recurrent *Cl. difficile* colitis (AUC=0.899, 95% CI 0.791–0.963, $p<0.0001$). If the maximum thickness of the colonic wall was more than 6.0 mm in any part of the colon, there was a risk of recurrence with a positive predictive value of 100% (sensitivity 80.95%, specificity 100.00%, $p<0.0001$). Validation confirmed the effectiveness of the developed prognostic model and ultrasound criterion. The diagnostic accuracy of predicting recurrence of *Cl. difficile* colitis was 89.66%. The presence of COVID-19 showed no significant influence on the probability of recurrent *Cl. difficile* infection.

Conclusion. The developed ultrasound criterion for predicting the recurrence of *Cl. difficile* colitis has a high diagnostic accuracy.

Keywords: ultrasonography, *Clostridioides difficile*, recurrence, colon, enterocolitis, COVID-19

■ ВВЕДЕНИЕ

Частота антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) в стационарах составляет 7–33% пролеченных пациентов, увеличиваясь в периоды подъема внутрибольничной заболеваемости до 26–60%. Вместе с тем в амбулаторной практике заболеваемость ААД остается невысокой (<0,1%) [1, 2]. Среди клинически значимых ААД наиболее опасным и потенциально фатальным для пациента является энтероколит, вызываемый микроорганизмом *Clostridioides difficile* (Cl. *difficile*).

Рецидив Cl. *difficile*-ассоциированной болезни – это повторный эпизод развития симптомов заболевания менее чем через 8 недель после начала предыдущего эпизода при завершении инициального лечения с условием клинического излечения первого эпизода [3]. После первого эпизода энтероколита, вызванного Cl. *difficile*, рецидив наблюдается в 10–30% случаев, что представляет весьма серьезную клиническую проблему. Помимо этого, после первого рецидива возможность развития последующих аналогичных эпизодов составляет 40–65% [4–6].

У части пациентов наблюдается неоднократное возникновение рецидивов клостридиального энтероколита на протяжении нескольких лет, что заметно снижает качество их жизни, а также увеличивает затраты на лечение [7].

Пандемия COVID-19 заострила проблему рецидивов энтероколита, вызванного Cl. *difficile*, из-за широкого, часто необоснованного, применения антибиотиков [8, 9]. Установлены визуализационные, в том числе ультразвуковые (УЗ), изменения стенки ободочной кишки при клостридиальной инфекции (CDI) на фоне COVID-19 [10]. Оказалось, что на основании ряда УЗ-характеристик можно оценить тяжесть клостридиального энтероколита [11].

Известны факторы риска рецидивов энтероколита, вызванного Cl. *difficile*: пожилой возраст; использование антибиотиков при лечении различных инфекций, не связанных с Cl. *difficile*; подавление желудочной кислоты; гипервирулентный штамм клостридии NAP1/B1/027; тяжелое основное заболевание и/или почечная недостаточность; клостридиальная инфекция в анамнезе или ее тяжелое течение; длительное пребывание в стационаре; отсутствие адаптивного иммунного ответа на токсины А и В [6]. Однако в реальной клинической практике инфекциониста при индивидуальной оценке ситуации с пациентом отсутствует объективный предиктор рецидивов энтероколита, вызванного Cl. *difficile*. Представляется актуальной разработка такого доступного объективного визуализационного, в частности ультразвукового, критерия возможного рецидива клостридиальной инфекции. Вместе с тем исследования, посвященные прогнозированию по УЗ-признакам рецидивов энтероколита, вызванного Cl. *difficile*, отсутствуют.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать ультразвуковой критерий прогнозирования рецидива энтероколита, вызванного Cl. *difficile*.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн исследования соответствовал прогностическому проспективному варианту с разработкой УЗ-критерия прогнозирования рецидива энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, со сплошной случайной выборкой обследуемых с учетом критериев включения, исключения и валидизацией.

Исследование было проведено в соответствии с правилами ICH Guideline for Good Clinical Practice (ICH GCP) с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации (редакция 2008 г.). Программа исследования одобрена независимым локальным этическим комитетом при учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Все обследованные подписали информированное согласие на участие в нем.

Характеристики пациентов

Исходная сплошная случайная выборка включала 103 пациента, проходивших лечение в учреждении здравоохранения «Витебская областная клиническая инфекционная больница» с диагнозом «энтероколит, вызванный *Cl. difficile*» с 01.2021 по 01.2024. Все пациенты получили полный 10-дневный курс этиотропной терапии ванкомицином (250 мг или 500 мг 4 раза в сутки внутрь) или тейкопланином (200 мг 2 раза в сутки внутрь) с учетом тяжести течения колита. Проводилось дальнейшее наблюдение за респондентами на протяжении периода госпитализации, а также после выписки из стационара. При возникновении рецидива клостридиальной инфекции в течение 8 недель эта характеристика отмечалась как «рецидив». При отсутствии клинических проявлений энтероколита в указанный период фиксировалось «отсутствие рецидива».

Среди включенных в первоначальную выборку пациентов выяснить катамнез не удалось у 18 ввиду их смерти по различным причинам в исследуемый период, а также у 7 пациентов, связь с которыми по указанным контактными данным установить не удалось. Эти пациенты были исключены из исследования.

Таким образом, катамнез был прослежен у 78 пациентов (26 мужчин и 52 женщины) в возрасте от 23 до 94 лет. Среди данной категории лиц были выделены 20 респондентов в возрасте от 27 до 88 лет, 5 мужчин и 15 женщин, включенных в исследование в 2023 г. с целью внешней валидизации во времени, которые составили тестовую (валидизационную) выборку для проверки прогностических возможностей исследуемых показателей [12, 13]. Средний возраст в группе валидизации составил ($M \pm \sigma$) $61,0 \pm 17,9$ года. Оставшиеся 58 пациентов (21 мужчина и 37 женщин) представляли собой основную исследуемую выборку, их возраст был от 23 до 94 лет, средний возраст был равен ($M \pm \sigma$) $64,4 \pm 16,6$ года.

Основная исследуемая выборка была разделена на 2 группы. Первая группа включала 21 пациента (6 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 38 до 88 лет, у которого в течение 8 недель после проведенной этиотропной терапии отмечался рецидив энтероколита, вызванного *Cl. difficile*. Средний возраст в группе составил ($M \pm \sigma$) $69,1 \pm 15,1$ года. Из 21 обследованного у 16 пациентов, в том числе у 4 мужчин и 12 женщин, наблюдалось тяжелое и осложненное течение клостридиальной инфекции, установленное согласно общепринятым рекомендациям [3, 11]. Из 21 пациента у 13 (62%) была диагностирована новая коронавирусная инфекция.

Вторая группа включала 37 пациентов (15 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 23 до 94 лет, у которых в течение исследуемого периода не было зафиксировано рецидива клостридиальной инфекции. Средний возраст в группе составил ($M \pm \sigma$) $61,8 \pm 17,1$ года. Из 37 обследованных у 6 пациентов (2 мужчин и 4 женщины) наблюдалось тяжелое и осложненное течение энтероколита, вызываемого микроорганизмом *Cl. difficile*. Из 37 пациентов у 20 (54%) была диагностирована новая коронавирусная инфекция.

Критерии включения в исследуемую выборку: возраст 18 лет и старше, острая диарея (стул более 3 раз в сутки, тип 6 или 7 по Бристольской шкале формы кала), наличие клостридиальной инфекции по характерной клинической картине и положительному иммунохимическому тесту (ИХТ), проходимость магистральных мезентериальных сосудов по данным ультразвукового исследования (УЗИ).

Критерии исключения: наличие хронических воспалительных или опухолевых заболеваний кишечника, а также прочих состояний [14], которые могли бы существенно повлиять на эхографическую картину толстой кишки; положительный результат посевов кала на патогенные энтеробактерии или ИХТ на ротавирус, норовирус и энтеровирусы.

Определение COVID-19

Верификация диагноза COVID-19 проводилась методом амплификации нуклеиновых кислот: выделение РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) со слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Использовались ПЦР-наборы для качественного выявления SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР в реальном времени «ALSENSE-SARS-CoV-2-RT-qPCR» производства «Альгимед Трейд» (РБ), а также путем экспресс-тестирования на наличие антигена в клетках слизистой оболочки верхних дыхательных путей тест-системой «SARS-CoV-2 ANTIGEN RAPID TEST» производства ACON Biotech (Hangzhou) Co., Ltd. (КНР), «Panbio COVID-19 Ag Rapid Test Device» производства Abbott Rapid Diagnostics (Германия).

Определение инфекции *Cl. difficile*

Инфекцию *Cl. difficile* выявляли с помощью иммунохроматографического теста с определением в кале пациентов токсинов А и В *Cl. difficile* «Мульти Тест» производства ООО «МультиЛаб» (РБ), а также «BioMaxima S.A.» (Польша). Степень тяжести клостридиальной инфекции определялась согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1301 от 29.12.2015, а также исходя из рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации 2016 г. и 2023 г. [3].

Ультразвуковое исследование

УЗИ выполняли на аппаратах Logiq E9 (фирма «GE Healthcare», США) и Mindray M7 (фирма «Shenzhen Mindray BioMedical Electronics Co., Ltd», КНР) с конвексными 3,5–4,0 МГц и линейным 10,0 МГц датчиками без специальной подготовки пациентов к исследованию. Использовались двумерный серошкальный режим и цветовое доплеровское картирование [11].

Параметры стенки толстой кишки изучались в продольном сечении в соответствии с рекомендациями Европейской федерации обществ ультразвука в медицине и биологии (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and

Biology – EFSUMB) по общепринятым правилам [10, 14, 15]. В каждом из отделов ободочной кишки (слепой, восходящей, поперечной, нисходящей, сигмовидной) толщина стенки измерялась 2–4 раза, максимальное значение отмечалось в протоколе.

Статистический анализ

Распределение количественных показателей возраста пациентов предопределило использование непараметрических методов статистического анализа (U-критерий Манна – Уитни). Для сравнения по номинальному признаку пола выполнялось построение таблиц сопряженности по методу максимального правдоподобия χ^2 . Сравнение указанных групп по тяжести текущего эпизода клостридиальной инфекции также проводилось с использованием критерия χ^2 для бинарных переменных. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Значения изучаемого показателя толщины стенки толстой кишки по окончании курса лечения клостридиальной инфекции были представлены количественными переменными, распределение которых отличалось от нормального, в связи с чем для оценки различий между исследуемыми 1-й и 2-й группами также применялись методы непараметрической статистики, в частности U-критерий Манна – Уитни для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам. Данные представлялись в виде медианы и 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ).

Изучение прогнозирования рецидивов проводилось с использованием общепринятых для решения подобных задач протоколов и руководств: транспарентной многопараметрической модели прогнозирования индивидуального прогноза или диагноза (Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis – TRIPOD) [16, 17], модели оценки риска систематической ошибки и применимости прогноза (Prediction model Risk Of Bias ASsessment Tool – PROBAST) [17, 18], а также библиотеки отчетов EQUATOR [19].

В ходе анализа клинико-анамнестических и УЗ-данных для дальнейшей оценки их влияния на вероятность развития рецидива энтероколита, вызываемого микроорганизмом *Cl. difficile*, были отобраны следующие характеристики (факторы риска): возраст, пол, наличие тяжелого и осложненного течения клостридиальной инфекции, значение толщины стенки толстой кишки на 8–10-й день приема этиотропной терапии, регистрация острой COVID-19, диагностированной не ранее чем за 2–3 недели до возникновения текущего эпизода энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, и включения пациента в исследование [20]. Выбор указанных потенциальных предикторов был основан на имеющихся в литературе клинических факторах риска развития рецидива и возможности их идентификации у обследованных пациентов [6].

Для проверки наличия мультиколлинеарности и для выявления силы связи между зависимой переменной (рецидив) и предикторами использовался метод ранговой корреляции Спирмена, а также, учитывая наличие категориальных переменных (пол, COVID-19, тяжесть энтероколита), расчет точечного бисериального коэффициента корреляции для бинарных и непрерывных переменных, четырехпольные таблицы сопряженности для бинарных переменных. Оценка степени взаимосвязи между предикторами проводилась с учетом коэффициента корреляции Спирмена, точечного бисериального коэффициента корреляции и коэффициента корреляции Фи, а также уровня значимости p . При оценке силы корреляции применялась шкала Чеддока, согласно которой при значении коэффициентов корреляции от 0,1 до 0,3

корреляция считалась слабой, от 0,3 до 0,5 – умеренной, от 0,5 до 0,7 – заметной, от 0,7 до 0,9 – высокой, от 0,9 до 0,99 – очень высокой [21]. Оценка эффективности модели с определением показателя площади под кривой (ППК) проводилась по общепринятым критериям: 0,9–1,0 – качество отличное, 0,8–0,9 – высокое, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – среднее, 0,5–0,6 – неудовлетворительное [22].

Устанавливалась сила воздействия определенных выше факторов риска (возраст, пол, наличие COVID-19, значение толщины кишечной стенки по окончании курса терапии, тяжесть текущего эпизода энтероколита) на вероятность развития рецидива энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, после проведенного полного курса этиотропной терапии при условии клинического выздоровления пациента. Исходя из характера предикторов, представляющих собой как категориальные, так и количественные переменные, а также дихотомического типа отклика – наличие рецидива, статистический анализ выполнялся методом бинарной логистической регрессии. Для построения модели логистической регрессии использовали способы «пошагового включения» и «исключения» факторов риска. Отбор предикторов для построения регрессионной модели проводился с учетом результатов корреляционного анализа, а также клинического значения каждого из них. Оценка качества регрессионной модели осуществлялась с использованием функции правдоподобия ($-2 \text{ Log Правдоподобия}$), показателей R^2 Кокса – Снелла и критерия R^2 Нэйджелкерка. Калибровку модели проводили с помощью критерия согласия Хосмера – Лемешова, принимая гипотезу о согласованности модели при $p > 0,05$ [23, 24].

Статистический анализ модели прогнозирования осуществляли на основе коэффициентов регрессии, рассчитанных для каждого фактора и константы. Проверку значимости отличия коэффициентов от нуля проводили при помощи статистики Вальда, показатели считались значимыми при значении уровня $p \leq 0,05$. Кроме того, для каждого предиктора оценивали отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ), указывающие на кратность увеличения частоты положительного исхода (развития рецидива) в сравнении с частотой отрицательного исхода (отсутствие рецидива) при наличии одного и того же фактора риска [25].

Граничное значение (cut-off) показателя толщины стенки толстой кишки в конце курса этиотропного лечения, свидетельствующее о высокой вероятности развития рецидива энтероколита, вызываемого микроорганизмом *Cl. difficile*, определялось с помощью общепринятого receiver operating characteristic анализа (ROC-анализа) и построения графика – ROC-кривой. Эффективность построенной модели оценивали графически с помощью расчета ППК. Операционные характеристики прогнозистического УЗ-критерия включали диагностическую точность, чувствительность, специфичность, предсказующую ценность положительного (+ПЦ), отрицательного (–ПЦ) результатов, отношение правдоподобия положительного (+ОП), отрицательного (–ОП) результатов.

Для полученного диагностического критерия рассчитывали показатель относительного риска (ОР) и 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ), указывающие на кратность увеличения частоты положительного исхода (развитие рецидива) при воздействии указанного фактора риска в сравнении с отсутствием такого воздействия [25]. Использование данных для построения модели основывалось на гипотезе, объеме выборки, клинической значимости факторов риска и отсутствии между ними статистически значимых корреляционных связей [26].

Учитывая использованный для построения прогностической модели и графика ROC-кривой относительно малый размер обучающей выборки (58 человек), потребовалось проведение проверки полученных диагностических критериев путем внутренней и внешней валидации [23].

Внутренняя валидизация разработанной прогностической модели и полученного порогового значения ультразвукового показателя проводилась с помощью методики бутстреп (Bootstrap) на 1000 случайно сгенерированных выборок [27]. Внешняя валидизация выполнялась по принципу «валидации по времени» [12, 13]. Для внешней валидации прогностических возможностей эхографического показателя толщины стенки толстой кишки в отношении вероятности развития рецидива энтероколита, вызываемого микроорганизмом *Cl. difficile*, был проведен анализ прогнозируемого и фактического исхода (развитие рецидива) в тестовой группе. Оценка совпадения прогноз – факт осуществлялась с помощью четырехпольной таблицы сопряженности [12].

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональном компьютере с применением стандартного пакета программ Statistica 10.0 «StatSoft Inc., Okla.», Microsoft Office Excel 2019, MedCalc Statistical Software 18.9.1 и IBM SPSS Statistics 26.0.0.1. При всех расчетах результаты считались значимыми при значении уровня $p < 0,05$ [13, 26].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Первая и вторая группы пациентов не имели статистически значимых отличий по возрасту ($U=288,5$, $p=0,1056$) и полу ($\chi^2=0,296$, $p=0,5862$), а также тяжести течения настоящего эпизода энтероколита ($\chi^2=0,658$, $p=0,4173$).

Толщина стенки толстой кишки по окончании курса лечения клостридиальной инфекции по УЗ-данным достоверно различалась между группами пациентов с возникшим в дальнейшем рецидивом заболевания и без него: медиана (Me) и доверительный интервал (ДИ) составили соответственно: в 1-й группе $Me_1 = 9,0$ мм; ДИ 95% [6,9; 10,4] мм (рис. 1); во 2-й группе $Me_2 = 3,0$ мм; ДИ 95% [2,4; 3,3] мм (рис. 2); $U=78,5$, $p < 0,0001$. Таким образом, при развитии рецидива у пациентов с пролеченной клостридиальной инфекцией в конце курса этиотропной терапии толщина кишечной стенки статистически значимо превышала таковое значение в случае отсутствия рецидива заболевания в будущем.

Результаты анализа силы взаимосвязей между исходом и исследуемыми предикторами развития рецидива энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, представлены в табл. 1.

Полученные данные свидетельствуют о наибольшей взаимосвязи между развитием рецидива и такими факторами риска, как толщина стенки толстой кишки и тяжесть течения энтероколита. Точечный бисериальный коэффициент корреляции для толщины стенки толстой кишки составил 0,743, что говорит о наличии высокой корреляции по шкале Чеддока ($p=0,014$); коэффициент корреляции Фи для тяжести течения энтероколита равен 0,594, что свидетельствует о наличии заметной корреляции по указанной шкале ($p < 0,0001$).

Существенная корреляция отмечалась также между такими предикторами, как толщина стенки толстой кишки и тяжесть течения энтероколита. Точечный бисериальный коэффициент корреляции r_b был равен 0,710, что соответствует высокой

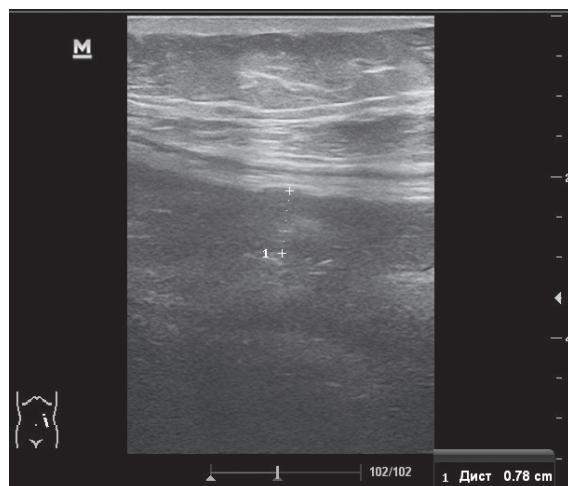


Рис. 1. Эхограмма стенки ободочной кишки пациента (1-я группа) с энтероколитом, вызванным *Cl. difficile*. Проведен курс лечения ванкомицином, клинико-лабораторная симптоматика энтероколита отсутствует. Толщина стенки кишки увеличена, составляет 7,8 мм (отмечена курсорами). После выписки из стационара через 10 дней появились диарея и лабораторные признаки клостридиального энтероколита

Fig. 1. Echogram of the colon wall of a patient (group 1) with *Cl. difficile* colitis. The patient was treated with vancomycin and there were no clinical and laboratory symptoms of enterocolitis. The thickness of the intestinal wall was increased to 7.8 mm (marked by cursors). Diarrhea and laboratory signs of CDI appeared in 10 days after discharge from the hospital

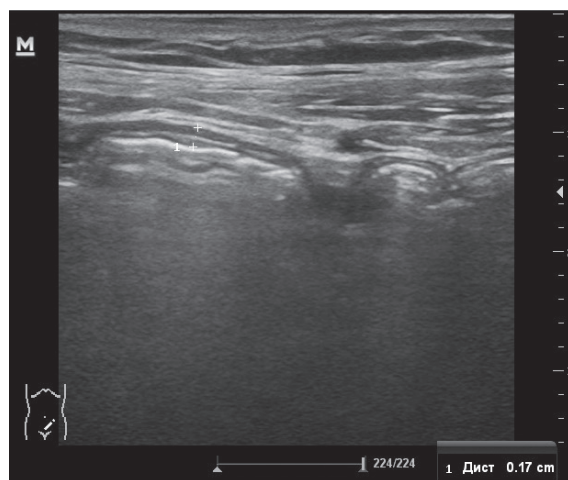


Рис. 2. Эхограмма стенки ободочной кишки пациента (2-я группа) с энтероколитом, вызванным *Cl. difficile*. Проведен курс лечения ванкомицином, клинико-лабораторная симптоматика энтероколита отсутствует. Толщина стенки кишки нормальная, составляет 1,7 мм (отмечена курсорами). После выписки из стационара прослежен катамнез в течение года. Диареи и каких-либо признаков энтероколита не наблюдалось

Fig. 2. Echogram of the colon wall of a patient (group 2) with *Cl. difficile* colitis. The patient was treated with vancomycin and there were no clinical and laboratory symptoms of enterocolitis. The intestinal wall thickness is normal, 1.7 mm (marked by cursors). The catamnesis was traced over a period of 1 year after discharge from the hospital. Diarrhea and any signs of enterocolitis were not observed

Таблица 1
Таблица корреляции для оценки взаимосвязи между наличием рецидива клостридиальной инфекции и факторами риска с учетом типа переменных
Table 1
Correlation table to assess the relationship between the CDI recurrence and risk factors according to the types of variables

	Рецидив	Возраст	Пол (муж.)	COVID-19	Толщина стенки	Тяжесть энтероколита
Рецидив		$r_b=0,215$ $p=0,241$	$\varphi=0,164$ $p=0,458$	$\varphi=0,076$ $p=0,562$	$r_b=0,743$ $p=0,014$	$\varphi=0,594$ $p<0,0001$
Возраст	$r_b=0,215$ $p=0,241$		$r_b=-0,146$ $p=0,385$	$r_b=0,023$ $p=0,880$	$R=0,261$ $p=0,0474$	$r_b=0,146$ $p=0,386$
Пол (муж.)	$\varphi=0,164$ $p=0,458$	$r_b=-0,146$ $p=0,385$		$\varphi=0,261$ $p=0,139$	$r_b=-0,140$ $p=0,401$	$\varphi=0,188$ $p=0,360$
COVID-19	$\varphi=0,076$ $p=0,562$	$r_b=0,023$ $p=0,880$	$\varphi=0,261$ $p=0,139$		$r_b=0,201$ $p=0,265$	$\varphi=0,393$ $p=0,003$
Толщина стенки	$r_b=0,743$ $p=0,014$	$R=0,261$ $p=0,0474$	$r_b=-0,140$ $p=0,401$	$r_b=0,201$ $p=0,265$		$r_b=0,710$ $p=0,017$
Тяжесть энтероколита	$\varphi=0,594$ $p<0,0001$	$r_b=0,146$ $p=0,386$	$\varphi=0,188$ $p=0,360$	$\varphi=0,393$ $p=0,003$	$r_b=0,710$ $p=0,017$	

Примечания: r_b – точечный бисериальный коэффициент корреляции; φ – коэффициент корреляции Фи для бинарных переменных; R – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

корреляции по шкале Чеддока ($p=0,017$). Однако заметной корреляции этих предикторов с другими факторами риска не обнаружено, оба признака имеют важное клиническое значение, что позволяет включить в регрессионный анализ каждый из них. Полученные сведения о наличии заметной взаимосвязи между тяжестью энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, и толщиной стенки толстой кишки согласуются с данными литературных источников [11, 28].

При оценке определенных выше факторов риска посредством логистической регрессии методом пошагового исключения (Модель 1) на последнем шаге итераций удалось получить прогностически значимый параметр в отношении вероятности рецидива энтероколита, вызванного *Cl. difficile*. Таким предиктором явился показатель толщины стенки толстой кишки в любом из ее отделов на этапе окончания этиотропной терапии (ППК=0,899, 95% ДИ 0,791–0,963, $p<0,0001$), при наличии данного фактора риска вероятность развития рецидива в 2,4 раза выше (ОШ=2,4257, 95% ДИ 1,5287–3,8492, $p<0,0001$). Критерий согласия Хосмера – Лемешова позволил принять гипотезу о согласованности модели ($\chi^2=13,12$ и $DF=7$, $p>0,05$), которая описывает 70,34% дисперсии (исходя из полученного коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка) и дает возможность достоверно прогнозировать до 89,66% исходов в отношении развития рецидивов клостридиального энтероколита в последующие 8 недель после проведенного стандартного курса этиотропной терапии и клинического излечения. Операционные характеристики не вошедших в оптимальную прогностическую модель предикторов при использовании метода «принудительного включения» были следующие: возраст – ОШ=1,0109, 95% ДИ 0,9563–1,0685, $p=0,7027$; пол (мужской) – ОШ=1,5473, 95% ДИ 0,2022–11,8380, $p=0,6742$; энтероколит тяжелой степени – ОШ=4,0704, 95% ДИ 0,2160–76,6868, $p=0,3487$; отсутствие COVID-19 – ОШ=7,4112, 95% ДИ 0,4463–123,0611, $p=0,1623$. Следовательно, параметр толщины

стенки толстой кишки оказался более информативным в отношении прогноза развития рецидива клостридиальной инфекции, чем половозрастные характеристики и тяжесть текущего эпизода энтероколита.

При анализе модели логистической регрессии, построенной путем пошагового включения факторов риска (Модель 2), на последнем шаге итераций удалось получить два прогностически значимых параметра в отношении вероятности рецидива энтероколита, вызванного *Cl. difficile*. Такими предикторами явились: 1) показатель толщины стенки толстой кишки в любом из ее отделов на этапе окончания этиотропной терапии; 2) тяжесть текущего эпизода клостридиальной инфекции (ППК=0,898, 95% ДИ 0,790–0,962, $p<0,0001$). Параметры Модели 2 были сопоставимы с параметрами полученной ранее регрессионной модели с одним фактором риска – показателем толщины стенки толстой кишки в любом из ее отделов на этапе окончания этиотропной терапии (Модель 1 ППК=0,899, 95% ДИ 0,791–0,963, $p<0,0001$). При этом значение коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка было 0,7038 (Модель 1 – 0,7034), R^2 Кокса – Снелла – 0,5137 (Модель 1 – 0,5135), $-2 \text{ Log Правдоподобия}$ – 34,117 (Модель 1 – 34,145), частота достоверного прогнозирования исходов составила 89,66% (Модель 1 – 89,66%). Однако критерий согласия Хосмера – Лемешова не позволил принять гипотезу о согласованности Модели 2 ($\chi^2=14,1$ и $DF=7$, $p=0,048$). Это указывает на отсутствие заметных преимуществ Модели 2 перед Моделью 1, согласно которой для прогнозирования вероятности рецидива энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, достаточно учитывать 1 предиктор – УЗ-показатель толщины стенки толстой кишки в любом из ее отделов на этапе окончания этиотропной терапии.

При определении оптимального значения точки cut-off, то есть порога отсека для УЗ-показателя толщины кишечной стенки между пациентами 1-й (наличие рецидива) и 2-й (отсутствие рецидива) групп, были получены результаты, представленные в табл. 2. Пограничным значением толщины стенки ободочной кишки, характеризующим развитие рецидива энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, в дальнейшем явился показатель «более 6,0 мм» в любом из ее отделов.

Диагностическая точность метода составила 89,66%, чувствительность – 80,95%, специфичность – 100,00% (ППК=0,899, ДИ 0,791–0,963, +ПЦ 100,0%, –ПЦ 95,5%, –ОП 0,19, $p<0,0001$) (табл. 2). Предсказующая ценность положительного (+ПЦ) и отрицательного (–ПЦ) результатов теста оценивалась при вероятности развития рецидива, приведенной в литературных источниках для данного заболевания и составляющей 20%, что отражает тенденцию, наблюдаемую в генеральной совокупности [6].

Кроме того, относительный риск развития рецидива клостридиальной инфекции при наличии такого фактора риска, как толщина стенки толстой кишки более 6 мм в конце курса этиотропной терапии, у исследованных пациентов составил ОР 5,1250, 95% ДИ 1,90–13,79, $p=0,0012$.

При внутренней валидации предсказующей способности построенной модели логистической регрессии с использованием метода бутстреп получены результаты, согласующиеся с показателями разработанной прогностической модели. Основным прогностически значимым признаком явился показатель толщины стенки толстой кишки на этапе окончания терапии ($p=0,002$), в то же время такие показатели, как возраст ($p=0,718$), мужской пол ($p=0,697$), наличие COVID-19 ($p=0,044$), тяжелое течение текущего эпизода клостридиальной инфекции ($p=0,150$), оказались статистически не значимы и были исключены из модели.

Таблица 2
Значения диагностических критериев и показателей ROC-кривой при различной толщине стенки толстой кишки как предиктора развития рецидива энтероколита, вызванного Cl. difficile, при сравнении 1-й и 2-й групп
Table 2
Values of diagnostic criteria and ROC-curve indicators for different colonic wall thickness as a predictor of recurrent Cl. difficile colitis, comparing groups 1 and 2

ТС	Ч, %	95% ДИ	С, %	95% ДИ	+ОП	–ОП	+ПЦ	–ПЦ
≥1,3	100,00	83,9–100,0	0,00	0,0–9,5	1,00		20,0	
>1,3	100,00	83,9–100,0	5,41	0,7–18,2	1,06	0,00	20,9	100,0
>1,6	100,00	83,9–100,0	8,11	1,7–21,9	1,09	0,00	21,4	100,0
>1,7	100,00	83,9–100,0	16,22	6,2–32,0	1,19	0,00	23,0	100,0
>1,8	100,00	83,9–100,0	18,92	8,0–35,2	1,23	0,00	23,6	100,0
>1,9	100,00	83,9–100,0	21,62	9,8–38,2	1,28	0,00	24,2	100,0
>2	100,00	83,9–100,0	27,03	13,8–44,1	1,37	0,00	25,5	100,0
>2,2	90,48	69,6–98,8	29,73	15,9–47,0	1,29	0,32	24,4	92,6
>2,4	90,48	69,6–98,8	35,14	20,2–52,5	1,39	0,27	25,9	93,7
>2,5	85,71	63,7–97,0	43,24	27,1–60,5	1,51	0,33	27,4	92,4
>2,6	85,71	63,7–97,0	45,95	29,5–63,1	1,59	0,31	28,4	92,8
>3	85,71	63,7–97,0	51,35	34,4–68,1	1,76	0,28	30,6	93,5
>3,1	85,71	63,7–97,0	62,16	44,8–77,5	2,27	0,23	36,2	94,6
>3,3	85,71	63,7–97,0	67,57	50,2–82,0	2,64	0,21	39,8	95,0
>3,4	85,71	63,7–97,0	72,97	55,9–86,2	3,17	0,20	44,2	95,3
>3,5	85,71	63,7–97,0	75,68	58,8–88,2	3,52	0,19	46,8	95,5
>3,7	85,71	63,7–97,0	78,38	61,8–90,2	3,96	0,18	49,8	95,6
>3,8	85,71	63,7–97,0	81,08	64,8–92,0	4,53	0,18	53,1	95,8
>3,9	85,71	63,7–97,0	86,49	71,2–95,5	6,34	0,17	61,3	96,0
>4,1	85,71	63,7–97,0	91,89	78,1–98,3	10,57	0,16	72,5	96,3
>4,6	80,95	58,1–94,6	91,89	78,1–98,3	9,98	0,21	71,4	95,1
>4,8	80,95	58,1–94,6	94,59	81,8–99,3	14,98	0,20	78,9	95,2
>5,7	80,95	58,1–94,6	97,30	85,8–99,9	29,95	0,20	88,2	95,3
>6	80,95	58,1–94,6	100,00	90,5–100,0		0,19	100,0	95,5
>6,1	76,19	52,8–91,8	100,00	90,5–100,0		0,24	100,0	94,4
>6,7	71,43	47,8–88,7	100,00	90,5–100,0		0,29	100,0	93,3
>7	66,67	43,0–85,4	100,00	90,5–100,0		0,33	100,0	92,3
>7,1	61,90	38,4–81,9	100,00	90,5–100,0		0,38	100,0	91,3
>7,7	57,14	34,0–78,2	100,00	90,5–100,0		0,43	100,0	90,3
>8,7	52,38	29,8–74,3	100,00	90,5–100,0		0,48	100,0	89,4
>9	42,86	21,8–66,0	100,00	90,5–100,0		0,57	100,0	87,5
>9,6	33,33	14,6–57,0	100,00	90,5–100,0		0,67	100,0	85,7
>10,4	28,57	11,3–52,2	100,00	90,5–100,0		0,71	100,0	84,8
>10,5	23,81	8,2–47,2	100,00	90,5–100,0		0,76	100,0	84,0
>11,2	19,05	5,4–41,9	100,00	90,5–100,0		0,81	100,0	83,2
>12,8	14,29	3,0–36,3	100,00	90,5–100,0		0,86	100,0	82,4
>13,5	9,52	1,2–30,4	100,00	90,5–100,0		0,90	100,0	81,6
>14	4,76	0,1–23,8	100,00	90,5–100,0		0,95	100,0	80,8
>16,7	0,00	0,0–16,1	100,00	90,5–100,0		1,00		80,0

Примечания: ТС – толщина стенки толстой кишки, мм; Ч – чувствительность; С – специфичность; ДИ – доверительный интервал; +ОП – отношение правдоподобия положительного результата теста; –ОП – отношение правдоподобия отрицательного результата теста; +ПЦ – предсказующая ценность положительного результата теста; –ПЦ – предсказующая ценность отрицательного результата теста.

При внутренней валидации установленного в исследовании УЗ-критерия толщины кишечной стенки с использованием метода бутстреп получен аналогичный порог отсечения – более 6 мм (95% ДИ $>5,7$ – $>6,0$): при фиксированной чувствительности критерия значение толщины кишечной стенки составило $>5,9$ мм (чувствительность 80,95%, специфичность 99,00%), при фиксированной специфичности критерия значение толщины кишечной стенки превышало 6,0 мм (чувствительность 80,00%, специфичность 100,00%), диагностическая точность прогнозирования развития рецидива энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, была аналогична установленной для обучающей выборки и составила 89,66% (ППК 0,899, чувствительность 80,95%, специфичность 100,0%, –ОП 0,19, $p < 0,001$).

Группы пациентов, составляющие исследуемую (58 человек) и тестовую (20 человек) выборки, в рамках проведения внешней валидации установленного УЗ-фактора риска развития рецидива клостридиальной инфекции не имели статистически значимых отличий по возрасту ($U=517,5$, $p=0,4744$) и полу ($\chi^2=0,084$, $p=0,7714$), а также тяжести течения настоящего эпизода энтероколита ($\chi^2=0,470$, $p=0,4931$). При внешней валидации прогностических возможностей эхографического показателя толщины стенки толстой кишки >6 мм в конце курса этиотропной терапии в отношении вероятности развития рецидива энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, фактические исходы (развитие рецидива) полностью в 100% случаев соответствовали прогнозируемым в тестовой группе.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из полученных в ходе работы результатов, основным эхографическим маркером, определяющим вероятность развития рецидива энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, явилась толщина стенки толстой кишки.

Выявленное в нашем исследовании утолщение стенки кишки в конце курса этиотропного лечения в случаях развития рецидива заболевания в дальнейшем может быть связано с сохранением воспалительного процесса в стенке кишки при неполной элиминации *Cl. difficile* за счет наличия вегетативных спор или высоковирулентного штамма возбудителя [3]. Поэтому в клинической практике особую важность имеет установление граничного значения толщины кишечной стенки (более 6,0 мм в любом из отделов ободочной кишки) для определения риска развития рецидива энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, у пациента после проведенного полного курса этиотропной терапии и клинического выздоровления.

Полученные данные о толщине стенки кишки как ключевом УЗ-показателе прогноза рецидива энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, хорошо согласуются с современной парадигмой тактики ведения язвенного колита с учетом результатов интестинального УЗИ. Исследованиями последних лет установлено, что оценка УЗ-характеристик кишечной стенки является надежным показателем активности и распространенности воспаления, причем эта информация может быть ключевой для выбора эскалационного, поддерживающего или деэскалационного варианта лечения язвенного колита [29, 30].

Валидизация предложенного УЗ-критерия прогнозирования рецидива энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, продемонстрировала хорошие результаты. Операционные характеристики прогноза рецидива оказались сопоставимы с результатами проведенного статистического анализа по установлению факторов риска и граничных

значений показателей, определяющих вероятность его развития. Это свидетельствует о том, что построенная прогностическая модель обладает высокой точностью и воспроизводимостью результатов у данной категории пациентов. Вероятно, увеличение размера выборки, мультицентровой характер проведения исследования и использование УЗ-оборудования новых поколений потребуют перекалибровки или обновления модели в будущем. Однако на текущий момент представленное пороговое значение толщины стенки толстой кишки на этапе окончания этиотропного лечения (более 6 мм в любом из сегментов кишки) позволяет с высокой точностью прогнозировать развитие рецидива энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, и может применяться в клинической практике с целью оптимизации тактики ведения данной категории пациентов и предупреждения связанных с рецидивом последующих госпитализаций.

Вместе с тем фактор наличия COVID-19 не показал значимого влияния на вероятность развития рецидива клостридиального энтероколита. Это ожидаемый результат, учитывая сроки элиминации вируса из организма и отсутствие его персистенции на этапе окончания 10-дневного курса терапии энтероколита, вызванного *Cl. difficile*. В то же время опосредованное действие последствий и отдаленные эффекты перенесенной новой коронавирусной инфекции у пациентов возможны, в частности, в связи с увеличением частоты и сроков госпитализации, а также повторного применения антибактериальных препаратов.

■ ВЫВОДЫ

1. Толщина стенки толстой кишки по окончании курса лечения клостридиальной инфекции по ультразвуковым данным была статистически значимо больше ($p < 0,0001$) в группе пациентов с последующим рецидивом заболевания ($Me = 9,0$ мм; ДИ 95% [6,9; 10,4] мм), чем без него ($Me = 3,0$ мм; ДИ 95% [2,4; 3,3] мм; $U = 78,5$).
2. Если после окончания стандартного курса лечения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, максимальная толщина стенки толстой кишки в любом ее отделе по результатам ультразвукового исследования превышает 6 мм, имеется риск рецидива с предсказующей ценностью положительного результата 100%.
3. Валидизация подтвердила эффективность разработанной прогностической модели и ультразвукового критерия, диагностическая точность прогнозирования развития рецидива энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, составила 89,66%.
4. Наличие COVID-19 при энтероколите, вызванном *Cl. difficile*, не показало значимого влияния на вероятность развития рецидива клостридиальной инфекции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McFarland L. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(4):812–822. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00465.x>
2. Uspenskiy Y.P., Baryshnikova N.V. Antibiotic-associated diarrhea in hospital: frequency and prophylaxis. *Meditsinskii alfavit*. 2021;20:35–37. Available at: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-35-37>. (in Russian)
3. Ivashkin V.T., Lyashenko O.S., Drapkina O.M. Clinical Practice Guidelines of the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases on the Diagnosis and Treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated Disease in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(3):85–119. Available at: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-85-119>. (in Russian)
4. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J.; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(2):1–26. Available at: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12418>

5. Ma G.K., Brensinger C.M., Wu Q. Increasing incidence of multiply recurrent *Clostridium difficile* infection in the United States: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2017;167(3):152–158. Available at: <https://doi.org/10.7326/M16-2733>
6. Song J.H., Kim Y.S. Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention. *Gut Liver.* 2019;13(1):16–24. Available at: <https://doi.org/10.5009/gnl18071>
7. Samie A.A., Traub M., Bachmann K. Risk factors for recurrence of *clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Hepatology.* 2013;60(126):1351–1354. Available at: <https://doi.org/10.5754/hge12588>
8. Karpov I.A., Gorbich Y.L., Stoma I.O. (eds.) *COVID-19: current understanding, treatment and prevention options: a manual.* Gomel: GGMU. 2023; 305 p. (in Russian)
9. Lewandowski K., Rosolowski M., Kaniewska M. *Clostridioides difficile* infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? *Pol Arch Intern Med.* 2021;131(2):121–127. Available at: <https://doi.org/10.20452/pamw.15715>
10. Ruts kaya I.A., Pimanov S.I. Echographic characteristics of the colon in patients with pseudomembranous colitis in case of COVID-19. *Vestnik VGMU.* 2021;20(6):56–66. Available at: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.6.56>. (in Russian)
11. Ruts kaya I.A. Ultrasound signs of *Clostridioides difficile* colitis with different severity of course in patients with COVID-19. *Vestnik VGMU.* 2024;23(1):77–87. Available at: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.1.77>. (in Russian)
12. Snell K.I.E., Archer L., Ensor J. External validation of clinical prediction models: simulation-based sample size calculations were more reliable than rules-of-thumb. *J Clin Epidemiol.* 2021;135:79–89. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.02.011>
13. Luchinin A.S. Prognostic models in medicine. *Clinical oncogematology.* 2023;16(1):27–36. Available at: <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2023-16-1-27-36>. (in Russian)
14. Pimanov S.I. *Ultrasonic diagnostics in gastroenterology.* Moscow: Prakticheskaya meditsina. 2016; 416 p. (in Russian)
15. Ny lund K., Maconi G., Hollerweger A. EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound Part 1: Examination Techniques and Normal Findings (Long version). *Ultraschall Med.* 2017;38(03):e1–15. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0042-115853>
16. Moons K.G.M., Altman D.G., Reitsma J.B. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):1–73. Available at: <https://doi.org/10.7326/M14-0698>
17. Collins G.S., Dhiman P., Andaur Navarro C.L. Protocol for development of a reporting guideline (TRIPOD-AI) and risk of bias tool (PROBAST-AI) for diagnostic and prognostic prediction model studies based on artificial intelligence. *BMJ Open.* 2021;11(7):e048008. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048008>
18. Wolff R.F., Moons K.G.M., Riley R.D. PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies. *Ann Intern Med.* 2019;170(1):51–58. Available at: <https://doi.org/10.7326/M18-1376>
19. Grech V., Eldawlatly A.A. STROBE, CONSORT, PRISMA, MOOSE, STARD, SPIRIT, and other guidelines – Overview and application. *Saudi J Anaesth.* 2024;18(1):137–141. Available at: https://doi.org/10.4103/sja.sja_545_23
20. *COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19.* London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2020. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng188 (assessed 12.04.2021).
21. Bavrina A.P., Borisov I.B. Modern rules of the application of correlation analysis. *Meditsinskii al'manakh.* 2021;3(68):70–79. (in Russian)
22. Paklin N.B., Oreshkov V.I. *Business intelligence: from data to knowledge.* 2nd. Piter. 2013; 704 p. (in Russian)
23. Pavlou M., Ambler G., Seaman S.R. How to develop a more accurate risk prediction model when there are few events. *BMJ.* 2015;351:h3868. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.h3868>
24. Riley R.D., Snell K.I., Ensor J. Minimum sample size for developing a multivariable prediction model: PART II – binary and time-to-event outcomes. *Stat Med.* 2019;38(7):1276–1296. Available at: <https://doi.org/10.1002/sim.7992>
25. Pavlovich T.P., Cherevko A.N., Labzo S.S. *Risk and chance assessment in medical research: methodological recommendations.* Minsk: BGMU. 2021; 20 p. (in Russian)
26. Belyaev A.M., Mihnin A.E., Rogachov M.V. *ROC-analysis and logistic regression in MedCalc: textbook for doctors and students of higher and additional professional education system.* St. Petersburg: N.N. Petrov NMRC of Oncology. 2023; 36 p. (in Russian)
27. Van Smeden M., Reitsma J.B., Riley R.D. Clinical prediction models: diagnosis versus prognosis. *J Clin Epidemiol.* 2021;132:142–145. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.01.009>
28. Alekseechkina O.A., Dubrov E.I., Vladimirova E.S. Possibilities of ultrasound in the diagnosis of pseudomembranous colitis in surgical patients. *Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii.* 2012;22(2):29–35. (in Russian)
29. Helwig U., Fischer I., Hammer L. Transmural Response and Transmural Healing Defined by Intestinal Ultrasound: New Potential Therapeutic Targets? *J Crohns Colitis.* 2022;16(1):57–67. Available at: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab1106>
30. Pimanov S.I., Dikareva E.A. Non-invasive assessment of ulcerative colitis activity when choosing a treatment regimen. *Meditsinskii Sovet.* 2023;17(8):196–208. Available at: <https://doi.org/10.21518/ms2023-135>. (in Russian)