

УДК 616.348-002-073

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.9 EDN: EYTPQI

ВАЛИДАЦИЯ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ КРИТЕРИЕВ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ЭНТЕРОКОЛИТА, ВЫЗВАННОГО CLOSTRIDIODES DIFFICILE© Пиманов С.И.¹, Руцкая И.А.²¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Беларусь, 210009, Витебск, пр-т Фрунзе, 27²Витебская областная клиническая инфекционная больница, Беларусь, 210009, Витебск, пр-т Фрунзе, 73*Резюме*

Цель. Оценить валидность разработанных ультразвуковых критериев тяжелого течения энтероколита, вызванного *Clostridioides difficile* (*Cl. difficile*).

Методика. Обследовано 90 человек (27 мужчин и 63 женщины) в возрасте от 20 до 92 лет, с верифицированным диагнозом энтероколита, вызванного *Cl. difficile*. Из них 28 больных было с тяжелым течением клостридиальной инфекции (КДИ) и 62 пациента – с легким или среднетяжелым вариантом клостридиального энтероколита. Использовались разработанные ранее критерии ультразвуковой диагностики тяжести энтероколита, вызванного *Cl. difficile*. Внутренняя валидация прогностической регрессионной модели и порогового значения ультразвукового показателя толщины стенки толстой кишки проводилась путем перекрестной проверки с использованием основной группы в соответствии с рекомендациями TRIPOD и алгоритмом PROBAST.

Результаты. При проведении внутренней валидации ультразвуковых критериев тяжелого течения КДИ методом перекрестной проверки (k-fold cross-validation) установлено, что обучающие регрессионные модели и определенное пороговое значение толщины кишечной стенки устойчиво работают в соответствующих тестовых подвыборках. Эти результаты подтверждают хорошую обобщающую способность предложенной прогностической модели и порогового значения толщины стенки толстой кишки.

Заключение. Установленные ультразвуковые критерии тяжелого течения клостридиального энтероколита, основным из которых являлось распространенное увеличение толщины стенки ободочной кишки с максимальным значением более 7,2 мм, а также регистрация любого из дополнительных признаков (наличие свободной жидкости в брюшной полости; повышение эхогенности прилегающей к воспаленной кишке жировой ткани и «увеличение» ее объема; нарушение стратификации кишечной стенки; утолщение стенки тонкой кишки более 3,0 мм; расширение и парез толстой кишки; токсический мегаколон) являются валидными и могут эффективно применяться в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, клостридиальный энтероколит, *Clostridioides difficile*, ободочная кишка, валидация

VALIDATION OF ULTRASOUND CRITERIA FOR THE SEVERE FORM OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITISPimanov S.I.¹, Ruts kaya I.A.²¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, 27, Frunze Av., 210009, Vitebsk, Belarus²Vitebsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, 73, Frunze Av., 210009, Vitebsk, Belarus*Abstract*

Objective. To assess the validity of the developed ultrasound criteria of severe *Clostridium difficile* (*Cl. difficile*) colitis.

Methods. 90 people (27 men and 63 women), aged 20 to 92 years, with a verified diagnosis of *Cl. difficile* colitis were examined. Of these, 28 patients had a severe course of clostridial infection (CDI) and 62 patients had a mild or moderate clostridial enterocolitis. The previously developed criteria for ultrasonic diagnosis of *Cl. difficile* colitis severity were used. Internal validation of the prognostic

regression model and the cut-off value of colon wall thickness ultrasound sign was performed by a cross-validation using the main group according to TRIPOD guidelines and the PROBAST algorithm.

Results. The internal validation of ultrasound criteria for severe CDI by k-fold cross-validation revealed that the training regression models and the cut-off value of colonic wall thickness perform well in the corresponding test datasets. These results confirm the good generalisability of the proposed prognostic model and the cut-off value of colonic wall thickness.

Conclusions. The determined ultrasound criteria of severe course of clostridial enterocolitis, the main of which was a total colon wall thickening with a maximum value of more than 7.2 mm and the detection of any of the additional signs (presence of free fluid in the abdominal cavity; increased echogenicity and volume growth of pericolic fat surrounding the inflamed colon; broken intestinal wall stratification; thickening of the small intestine wall more than 3.0 mm; dilatation and paralysis of the colon; toxic megacolon) are valid and can be effectively used in real clinical practice.

Keywords: ultrasonography, clostridial enterocolitis, *Clostridioides difficile*, colon, validation

Введение

В настоящее время все большее значение в лечебно-диагностическом процессе занимает доказательная медицина [13]. Такой подход предполагает применение в клинической практике методик, прошедших предварительную внутреннюю или внешнюю проверку (валидацию) [14, 20]. Ввиду того, что большинство методов медицинской визуализации, в частности ультразвуковое исследование (УЗИ), остаются оператор-, аппарат-, и пациент-зависимыми, для высокой репрезентативности результатов научных исследований, выполненных с использованием этих технологий, целесообразно проведение валидации полученных данных. Наблюдавшийся в последние годы рост интереса к интестинальной эхографии позволил накопить достаточно большой объем информации, а также разработать методологию УЗИ при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта [4, 15], что дает возможность развития этого направления в рамках доказательной медицины и специализации с учетом конкретной нозологии.

Одной из повсеместных проблем в клинической практике является клостридиальная инфекция (КДИ), в ряде случаев сопутствующая применению антибиотиков. Ее актуальность определяется широким распространением, а также относительно высокой частотой летальных исходов при тяжелых и осложненных формах заболевания. Международными экспертами установлено, что энтероколит, вызванный *Clostridioides difficile* (*Cl. difficile*), приводит как к социальному, так и экономическому ущербу [1, 12]. Для решения этой проблемы необходим комплексный подход, включающий как детальную и своевременную лабораторную генетическую диагностику высокопатогенных штаммов и резистентных к фармакотерапии тяжелых и осложненных форм инфекции, так и новые возможности лучевой диагностики [5, 11, 12]. Выбор варианта лечения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, предопределяется степенью тяжести заболевания, что не всегда просто с учетом сопутствующей патологии [1, 12]. Установлено, что после лабораторной диагностики КДИ, или, как ее называли раньше, псевдомембранозного колита (ПМК), имеется возможность быстро и без больших затрат эхографически оценить тяжесть энтероколита, вызванного *Cl. difficile* [3-5], однако валидации предложенных диагностических критериев проведено не было.

Целью работы явилась оценка валидности разработанных ультразвуковых критериев тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*.

Методика

Для выполнения поставленной цели была использована выборка, представленная в качестве обучающей при определении ультразвуковых (УЗ) критериев тяжелого и осложненного течения КДИ [3, 5]. Программа исследования одобрена независимым локальным этическим комитетом при учреждении образования «Витебский государственный медицинский университет». Все обследованные подписали информированное согласие.

Критерии включения в исследуемую выборку: возраст 18 лет и старше, острая диарея (стул более 3 р 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 УЗИ. Критерии исключения: наличие хронических воспалительных или опухолевых заболеваний кишечника, а также прочих состояний [12], которые могли бы существенно повлиять на эхографическую картину толстой кишки, положительный результат посевов кала на патогенные энтеробактерии или ИХТ на ротавирус, норовирус и энтеровирусы.

Случайная выборка пациентов осуществлялась с марта 2022 г. по июль 2024 г. на базе УЗ «Витебская областная клиническая инфекционная больница». Исследуемая группа пациентов включала 90 человек (27 мужчин и 63 женщины) в возрасте от 20 до 92 лет, средний возраст ($M \pm \sigma$) $69,52 \pm 18,12$ лет с верифицированным диагнозом энтероколита, вызванного *Cl. difficile*. Из них 28 пациентов (8 мужчин и 20 женщин, от 20 до 92 лет, средний возраст $74,20 \pm 14,93$ лет) с тяжелым течением КДИ и 62 пациента (19 мужчин и 43 женщины, от 20 до 89 лет, средний возраст $60,16 \pm 18,00$ лет) с нетяжелым (легким или среднетяжелым) течением клостридиального энтероколита. Группы были сопоставимы по полу ($p=0,3294$), возраст же явился одним из факторов, утяжеляющих течение КДИ ($p=0,0009$), что согласуется с литературными данными [5].

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 по общепринятой описанной ранее методике [3, 5, 15].

Инфекцию *Cl. difficile* выявляли ИХТ с определением в кале больных токсинов А и В наборами производства ООО «МультиЛаб», РБ, а также «BioMaxima S.A.», Польша.

Степень тяжести КДИ по клинко-лабораторным данным определялись согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации [6].

Использовались разработанные нами ранее УЗ критерии тяжелого течения клостридиального энтероколита, основным из которых являлось распространенное увеличение толщины толстокишечной стенки с максимальным значением более 7,2 мм. Кроме того, учитывалось наличие любого одного или нескольких дополнительных эхографических признаков тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*: регистрация паракольной свободной жидкости и асцитической жидкости в различных областях брюшной полости; повышение эхогенности прилегающей к воспаленной кишке жировой ткани (сальника) и «увеличение» ее объема; нарушение стратификации стенки толстой кишки; утолщение стенки тонкой кишки более 3,0 мм; расширение и парез толстой кишки; токсический мегаколон [3, 5].

Проверка установленных УЗ критериев тяжелого и осложненного течения КДИ была выполнена по принципу внутренней валидации, что позволило определить репрезентативность полученных ранее результатов на новых данных той же популяции [10, 17].

Внутренняя валидация статистической модели (Модель 0) и порогового значения ультразвукового показателя толщины стенки толстой кишки (cut-off 0) проводилась с помощью методики перекрестной проверки (k-fold cross-validation, $k=10$) с использованием основной группы, согласно рекомендациям TRIPOD [14], протоколу PROBAST [20] и современным тенденциям в медицинской статистике, касающимся применения предиктивных логистических регрессионных моделей [10, 17].

В соответствии с общепринятым в подобных ситуациях подходом для оценки обобщающей способности интересующей ранее разработанной модели (Модель 0) [5] методом k-fold кросс-валидации ($k=10$) выборка случайным образом была разделена на 10 подвыборок, из которых последовательно отбирались по 1 тестовой (Тест) подвыборке (9 человек), а 9 остальных объединялись в обучающую подвыборку ($k-1$, 81 человек). Таким образом, каждая из 10 подвыборок единожды приобретала статус тестовой, построение оптимальной модели проводилось посредством бинарной логистической регрессии из обучающей выборки, включающей оставшихся 81 пациента (Модель 1-10). Для построения модели логистической регрессии использовали способы «пошагового включения» и «исключения» факторов риска. Оценка качества регрессионной модели осуществлялась с использованием функции правдоподобия ($-2 \text{ Log Правдоподобия}$), показателей R^2 Кокса-Снелла и критерия R^2 Нэйджелкерке. Калибровку модели проводили с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешова, принимая гипотезу о согласованности модели при $p > 0,05$. Статистический анализ моделей 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 $p < 0,05$. Кроме того, для каждого предиктора оценивали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Проверка воспроизводимости моделей осуществлялась посредством сравнения ожидаемого и фактического отклика (тяжелое/нетяжелое) для пациентов тестовых групп. Вероятность наличия у пациента тяжелой формы КДИ определялась путем вычисления уравнения регрессии, полученного в соответствующей обучающей подвыборке. Например, для Тест 1 применялось уравнение Модели 1, для Тест 2 – уравнение Модели 2 и т. д. При определении типа отклика пороговым значением вероятности было принято 0,5 (50%, порог отсечения). Вероятность наличия тяжелого течения КДИ (Р), превышающая значение 0,5 (пороговое значение, 50%), позволяла отнести пациента в группу ожидаемого положительного отклика (тяжелое течение), при $p \leq 0,5$ пациент относился в группу ожидаемого отрицательного отклика (нетяжелое течение). Вероятность отнесения пациента к одной из двух категорий вычислялась по формуле (1):

$$P = \frac{\exp(y)}{1 + \exp(y)} \quad (1)$$

, где p – вероятность развития положительного отклика (тяжелое течение), а значение зависимой переменной y (тяжесть КДИ) линейно зависело от предикторов (УЗ признаки) x_1, \dots, x_n , то есть выражалось регрессионным уравнением вида:

$$y = b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n \quad (2)$$

, где b_0 – константа, b_1, \dots, b_n – регрессионные коэффициенты УЗ признаков в полученных обучающих моделях; x_1, \dots, x_n – значения УЗ признаков соответствующей обучающей модели (модель 1-10) [2].

Таким образом, при введении в уравнение значения интересующих УЗ признаков, а также их коэффициенты, можно вычислить вероятность развития тяжелого течения КДИ у каждого пациента тестовой подвыборки. Аналогичным образом проводился анализ порогового значения (cut-off) «основного» УЗ признака – распространенное (тотальное) утолщение стенки толстой кишки, достигающее в любом из ее отделов величины более 7,2 мм (cut-off 0), с помощью общепринятого receiver operating characteristic-анализа (ROC-анализа) и построения графика – ROC-кривой.

Сравнение прогнозируемого и фактического отклика (тяжелое/нетяжелое) в тестовых группах проводилось путем построения таблиц сопряженности по методу максимального правдоподобия χ^2 для диагностического теста. Эффективность прогнозирования в тестовых группах оценивали с помощью расчета площади под ROC-кривой (ППК). Операционные характеристики производительности регрессионных моделей и порогового значения «основного» УЗ критерия включали чувствительность (Ч), специфичность (С), предсказующую ценность положительного (+ПЦ), отрицательного (-ПЦ) результатов, отношение правдоподобия положительного (+ОП), отрицательного (-ОП) результатов. 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 $p < 0,05$.

Результаты исследования

При проведении k-fold кросс-валидации модели логистической регрессии (Модель 0) были получены показатели производительности 10 обучающих моделей (Модель 1-10), представленные в табл. 1. Каждая из разработанных обучающих моделей (Модель 1-10) показала высокое качество (2 Log Правдоподобия (13,97; 22,69; 24,80; 21,72; 18,43; 24,80; 23,20; 24,22; 24,61; 22,85), R^2 Кокса-Снелла (0,66; 0,61; 0,63; 0,61; 0,61; 0,64; 0,61; 0,62; 0,61; 0,61), критерия R^2 Нэйджелкерке (0,93; 0,86; 0,87; 0,90; 0,86; 0,86; 0,86; 0,86; 0,85; 0,86), критерий согласия Хосмера-Лемешова ($>0,05$) и была применена на соответствующей тестовой (Тест 1-10) подвыборке.

Для оценки вероятности развития тяжелого течения КДИ у пациентов соответствующей тестовой подвыборки и прогнозирования положительного или отрицательного отклика использовались уравнения 1 и 2. В уравнение Модели 1 вошли три независимых переменных: Ж, ПК, СТР, а также свободный член, называемый константой.

Коэффициенты регрессии b_0 – константа, b_1, b_2, b_3 позволяют определить размер вклада каждой переменной в модель прогноза, при этом коэффициент с положительным знаком повышает вероятность принадлежности к группе, отрицательный – уменьшает эту вероятность. Чем больше значение коэффициента b_n , тем более значительно данная переменная влияет на рассчитанный результат вероятности.

Таблица 1. Основные параметры обучающих регрессионных моделей при k-fold кросс-валидации, k=10

Модель, №	Показатели	B	CO	ОШ	ДИ	ППК	Ч, %	С, %	Т, %	p
Модель 1	- Ж	3,17	1,62	23,79	[1,00-568,58]	0,979	96,15	100,00	98,77	<0,001
	- ПК	3,31	1,58	27,47	[1,24-606,55]					
	- СТР	4,21	1,61	67,22	[2,83-1596,35]					
	константа	-4,76	1,28							
Модель 2	- ТС	0,81	0,34	2,25	[1,15-4,39]	0,979	96,00	96,43	96,30	<0,001
	- ПК	3,49	1,29	32,65	[2,61-408,38]					
	константа	-8,12	2,35							
Модель 3	- Ж	2,13	1,28	8,39	[0,69-102,75]	0,968	96,30	98,15	97,53	<0,001
	- ПК	2,42	1,23	11,28	[1,01-125,62]					
	- СТР	3,34	1,26	28,80	[2,45-338,03]					
	константа	-4,01	0,95							
Модель 4	- СТР	7,19	1,44	1320,00	[79,23-21991,53]	0,971	96,00	98,21	97,53	<0,001
	константа	-4,01	1,01							
Модель 5	- ПК	3,19	1,18	24,33	[2,43-243,61]	0,968	88,46	98,18	95,06	<0,001
	- СТР	3,87	1,18	48,23	[4,80-484,93]					
	константа	-3,91	0,91							
Модель 6	- Ж	2,09	1,24	8,09	[0,71-91,47]	0,966	95,83	98,25	97,53	<0,001
	- ПК	2,39	1,23	10,94	[0,98-121,81]					
	- СТР	3,34	1,25	28,26	[2,43-329,18]					
	константа	-4,01	0,95							
Модель 7	- ТС	0,93	0,40	2,52	[1,15-5,53]	0,979	91,67	96,49	95,06	<0,001
	- ПК	2,78	1,23	15,78	[1,42-175,94]					
	константа	-8,41	2,70							
Модель 8	- СТР	6,50	1,25	662,50	[57,33-7655,44]	0,963	96,15	96,36	96,30	<0,001
	константа	-3,97	1,01							
Модель 9	- ТС	1,01	0,40	2,75	[1,26-6,02]	0,979	92,00	96,43	95,06	<0,001
	- ПК	2,76	1,14	15,74	[1,69-146,18]					
	константа	-8,91	2,73							
Модель 10	- Ж	2,28	1,26	9,74	[0,83-114,22]	0,967	95,83	98,25	97,53	<0,001
	- ПК	2,28	1,26	9,74	[0,83-114,22]					
	- СТР	3,21	1,28	24,72	[2,01-304,06]					
	константа	-4,11	0,95							
Среднее	- ТС	-	-	-	-	0,972	94,44	97,68	96,67	-
	- ПК	-	-	-	-					
	- Ж	-	-	-	-					
	- СТР	-	-	-	-					

Примечание: ТС – максимальная толщина стенки толстой кишки; Ж – свободная жидкость в брюшной полости; ПК – изменения паракольной клетчатки; СТР – нарушение стратификации стенки кишки; В – коэффициент регрессии для ультразвукового признака; СО – стандартная ошибка для ультразвукового признака; ОШ – отношение шансов для ультразвукового признака; ДИ – 95% доверительный интервал отношения шансов для ультразвукового признака; Ч – чувствительность модели; С – специфичность модели; Т – диагностическая точность модели; ППК – площадь под ROC-кривой для регрессионной модели; p – показатель статистической значимости отличий для регрессионной модели

Коэффициент b каждой переменной используется для построения уравнения регрессии (2). Таким образом уравнение регрессии для модели 1 принимает следующий вид:

$$y = -4,76 + 3,17x_1 + 4,21x_2 + 3,31x_3$$

, где x_1 – наличие свободной жидкости (0; 1); x_2 – наличие изменений паракольной клетчатки (0; 1); x_3 – нарушение стратификации стенки толстой кишки (0; 1). Подставив полученное значение y в формулу (1), рассчитываем прогнозируемый риск Р наличия тяжелого течения КДИ для каждого пациента тестовой подвыборки (Тест 1-10) и сравниваем его с пороговым (0,5 или 50%):

$$P = \frac{\exp(-4,76 + 3,17 \cdot x_1 + 4,21 \cdot x_2 + 3,31 \cdot x_3)}{1 + \exp(-4,76 + 3,17 \cdot x_1 + 4,21 \cdot x_2 + 3,31 \cdot x_3)}$$

Следовательно, при наличии у пациента N свободной жидкости в брюшной полости, изменений паракольной клетчатки, а также нарушения стратификации стенки толстой кишки вероятность наличия у него тяжелой формы КДИ составляет:

$$P = \frac{\exp(-4,76 + 3,17 \cdot 1 + 4,21 \cdot 1 + 3,31 \cdot 1)}{1 + \exp(-4,76 + 3,17 \cdot 1 + 4,21 \cdot 1 + 3,31 \cdot 1)} = 0,997,$$

что позволяет отнести пациента N в группу ожидаемого тяжелого течения КДИ и в дальнейшем провести анализ ожидаемого и фактического отклика (тяжесть КДИ) для каждого пациента в каждой тестовой подвыборке. Результаты сравнения прогнозируемого и фактического бинарного отклика (тяжелое/нетяжелое) в 10 тестовых подвыборках приведены в табл. 2.

Таблица 2. Оценка производительности моделей логистической регрессии (Модель 1-10) в соответствующих тестовых подвыборках (Тест 1-10)

Модель, №	ППК	Ч, %	С, %	+ПЦ	-ПЦ	+ОП	-ОП
Модель 1	0,929	100,00	85,00	0,67	1,00	7,00	0
Модель 2	0,833	66,67	100,0	1,00	0,85	-	0,33
Модель 3	1,000	100,00	100,00	1,00	1,00	-	0
Модель 4	0,750	66,67	83,33	0,67	0,83	4,00	0,40
Модель 5	0,750	50,00	100,00	1,00	0,88	-	0,50
Модель 6	1,000	100,00	100,00	1,00	1,00	-	0
Модель 7	1,000	100,00	100,00	1,00	1,00	-	0
Модель 8	0,750	50,00	100,00	1,00	0,88	-	0,50
Модель 9	1,000	100,00	100,00	1,00	1,00	-	0
Модель 10	1,000	100,00	100,00	1,00	1,00	-	0
Среднее	0,901	83,33	96,83	0,93	0,94	-	0,17

Примечание: ППК – площадь под ROC-кривой для диагностического теста; Ч – чувствительность диагностического теста; С – специфичность диагностического теста; +ПЦ – предсказуемая ценность положительного результата теста; -ПЦ – предсказуемая ценность отрицательного результата теста; +ОП – отношение правдоподобия положительного результата теста; -ОП – отношение правдоподобия отрицательного результата теста

Таким образом, правильно прогнозировать тяжелое течение КДИ в тестовых группах удалось в среднем с 83,3% чувствительностью и 96,8% специфичностью (ППК=0,901; +ПЦ 0,93; -ПЦ 0,94; -ОП 0,17). Исходя из полученных в ходе кросс-валидации данных, следует, что наиболее статистически значимыми предикторами тяжелого и осложненного течения ПМК являются максимальная толщина стенки толстой кишки; появление паракольной свободной жидкости и асцитической жидкости в различных областях брюшной полости; повышение экзогенности прилегающей к воспаленной кишке жировой ткани с «увеличением» ее объема; нарушение стратификации стенки толстой кишки. Включение в модель как толщины стенки толстой кишки, так и дополнительных эхографических признаков тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, позволило получить улучшенные показатели качества регрессионной модели (ППК=0,985, ДИ 0,933-0,999, Ч – 96,43%, С – 96,77%, $p < 0,0001$). Это означает, что применение предложенной диагностической схемы [3, 5] усовершенствовало алгоритм обследования пациентов и сделало его более объективным в каждой конкретной ситуации. Согласно предыдущему исследованию [5] оптимальным пограничным значением толщины стенки ободочной кишки, характеризующим наличие тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, считается показатель «более 7,2 мм» в любом из ее отделов при тотальном поражении ободочной кишки. Внутренняя проверка этого показателя проводилась методом k-fold кросс-валидации, аналогичным вышеописанному. Параметры ROC-кривых при оценке cut-off УЗ показателей толщины кишечной стенки, характеризующих наличие тяжелого течения КДИ при анализе обучающих подвыборок (Модель 1-10) приведены в табл. 3.

Таблица 3. Показатели ROC – кривых при оценке cut-off УЗ показателей толщины кишечной стенки между пациентами с тяжелым и нетяжелым течением КДИ, полученные в обучающих подвыборках

Модель, №	Порог отсечения (cut-off)	ППК	Ч (%)	С (%)	p
Модель 1	> 7,2	0,980	92,31	100,00	<0,001
Модель 2	> 7,2	0,973	88,00	98,21	<0,001
Модель 3	> 7,2	0,971	88,89	98,15	<0,001
Модель 4	> 6,8	0,985	96,00	94,64	<0,001
Модель 5	> 6,8	0,972	92,31	94,55	<0,001
Модель 6	> 7,2	0,970	87,50	98,25	<0,001
Модель 7	> 7,2	0,972	87,50	98,25	<0,001
Модель 8	> 7,2	0,979	92,31	98,18	<0,001
Модель 9	> 6,8	0,973	92,00	94,64	<0,001
Модель 10	> 7,2	0,971	87,50	98,25	<0,001
Среднее	> 7,08	0,975	90,43	97,31	<0,001

Примечание: обозначения соответствуют табл. 2

Исходя из данных, полученных при ROC-анализе 10 обучающих выборок, каждая модель показала высокое качество, однако наиболее характерным для исследуемой выборки явился показатель толщины стенки толстой кишки $>7,2$ мм (в 7 из 10 моделей), что совпадает с тенденцией исходной исследуемой группы (cut-off 0). Полученные пороговые значения толщины стенки кишки были оценены на соответствующих тестовых подвыборках (табл. 4)

Таблица 4. Оценка производительности обучающих моделей ROC-анализа (Модель 1-10) в соответствующих тестовых подвыборках

Модель, №	Порог отсечения (cut-off)	ППК	Ч (%)	С (%)	+ПЦ	-ПЦ	+ОП	-ОП
Модель 1	$> 7,2$	0,679	50,00	85,71	0,50	0,86	3,50	0,58
Модель 2	$> 7,2$	1,000	100,00	100,00	1,00	1,00	-	0
Модель 3	$> 7,2$	1,000	100,00	100,00	1,00	1,00	-	0
Модель 4	$> 6,8$	0,750	66,67	83,33	0,67	0,83	4,00	0,40
Модель 5	$> 6,8$	0,929	100,00	85,71	0,67	1,00	7,00	0
Модель 6	$> 7,2$	1,000	100,00	100,00	1,00	1,00	-	0
Модель 7	$> 7,2$	1,000	100,00	100,00	1,00	1,00	-	0
Модель 8	$> 7,2$	0,750	50,00	100,00	1,00	0,88	-	0,50
Модель 9	$> 6,8$	0,917	100,00	83,33	0,75	1,00	6,00	0
Модель 10	$> 7,2$	1,000	100,00	100,00	1,00	1,00	-	0
Среднее	-	0,903	86,67	93,81	0,859	0,957	-	0,15

Примечание: обозначения соответствуют табл. 2.

Представленные в табл. 4 данные указывают на высокую предсказательную способность моделей на новых (тестовых) данных (в среднем ППК=0,903, Ч – 86,7%, С – 93,8%).

Обсуждение результатов исследования

В настоящее время применяются два типа проверки (валидации) моделей медицинского прогнозирования – внутренняя и внешняя. Считается, что внутренняя валидация особенно полезна на начальных этапах разработки моделей в медицине и должна проводиться прежде, чем переходить к внешней валидации, особенно в условиях ограниченных данных, что часто встречается в медицинских исследованиях [6].

Для проверки репрезентативности результатов, полученных при разработке УЗ критериев тяжести энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, использовался метод перекрестной проверки или k-кратная кросс-валидация (k-fold cross-validation), который наряду с методом Бутстреп считается лучшим вариантом внутренней валидации при разработке прогностических моделей в медицине [10, 17] и рекомендован для применения согласно подпункту 5 пункта 10b стандарта TRIPOD [14], а также протоколу PROBAST [20]. В приведенных документах подчеркивается, что такой вариант валидации особенно показан при отсутствии проведения внешней проверки моделей. Метод перекрестной валидации получил широкое распространение в современных исследованиях [19], поскольку при ограничении ресурсов здравоохранения позволяет достаточно точно оценивать производительность разработанных прогностических моделей [7].

Внешняя валидация считается более строгим критерием для моделей прогнозирования, чем внутренняя, и проводится путем изучения пациентов, не входивших в обучающую выборку. Набор пациентов для внешней валидации может осуществляться по географическому принципу (пациенты из других организаций здравоохранения) и принципу разделения по времени (пациенты, наблюдавшиеся до или после проведения исследования) [6]. Необходимость внешней валидации оговаривается многими экспертами и ее проведение является обязательным при публикации исследований в ряде журналов [6, 9]. Однако этот тип проверки не является абсолютным критерием эффективности прогнозирования для целевой популяции пациентов, т.к. отражает внешнюю производительность модели в определенном географическом месте, в одном временном интервале для выборки из определенной популяции пациентов – это всего лишь одномоментный «срез»; и не может претендовать на воспроизводимость за пределами этих условий. Более того, некоторые специалисты считают, что на основании такого исследования нецелесообразно делать вывод о том, что модель успешно «проверена» [18]. Согласно рекомендациям ряда экспертов, внешняя валидация не должна применяться на этапе разработки модели. Целесообразно все имеющиеся данные включать в обучающую выборку, проверяя производительность прогностической модели посредством внутренней-внешней перекрестной

проверки (IECV – internal-external cross-validation). В этом случае, внешняя валидация должна использоваться для оценки эффективности модели в последующих исследованиях с новыми данными, которые являются репрезентативными для целевой популяции, в том числе в намеренно отличающихся условиях, например, модель, разработанная для взрослых, но впоследствии в другом исследовании оцененная на детях. Кроме того, внешнюю валидацию целесообразно применять для изучения эффективности модели, когда определения предиктора или результата (включая временной горизонт) отличаются (например, модель для прогнозирования результата за один год, но оцененная для результата за два года) [8]. Таким образом, оценка надежности ранее разработанных нами критериев с использованием внутренней валидации соответствует современным алгоритмам проверки результатов прогностических исследований и указывает на репрезентативность данных в целевой популяции пациентов, т.е. толщина стенки толстой кишки более 7,2 мм при КДИ свидетельствует о тяжелом течении заболевания. Кроме того, наличие любого из дополнительных критериев подтверждает высокую степень тяжести заболевания [3, 5].

При увеличении количества пациентов и широком применении разработанных критериев может потребоваться переобучение модели [16]. Поэтому в перспективе целесообразно проведение также внешней мультицентральной валидации для оценки разработанных нами критериев тяжелого течения ПМК. Это позволит проверить репрезентативность результатов в разных целевых популяциях независимо от условий выполнения УЗИ.

Заключение

При проведении внутренней валидации ультразвуковых критериев тяжелого течения КДИ методом перекрестной проверки (k-fold cross-validation) установлено, что обучающие регрессионные модели (Модель 1-10) и определенное пороговое значение толщины кишечной стенки (cut-off 1-10) устойчиво работают на соответствующих тестовых подвыборках (Тест 1-10). Эти результаты подтверждают хорошую обобщающую способность предложенной диагностической модели (Модель 0) и порогового значения толщины стенки толстой кишки (cut-off 0). Следовательно, установленные ультразвуковые критерии тяжелого течения клостридиального энтероколита, основным из которых являлось распространенное увеличение толщины стенки ободочной кишки с максимальным значением более 7,2 мм, а также регистрация любого из дополнительных признаков (наличие свободной жидкости в брюшной полости; повышение эхогенности прилегающей к воспаленной кишке жировой ткани и «увеличение» ее объема; нарушение стратификации стенки толстой кишки; утолщение стенки тонкой кишки более 3,0 мм; расширение и парез толстой кишки; токсический мегаколон) могут эффективно применяться в условиях реальной клинической практики.

Литература (references)

1. Ивашкин В.Т., Ляшенко О.С., Драпкина О.М. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по профилактике неинфекционных заболеваний по диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т.33, №3. – С. 85-119. [Ivashkin V.T., Lyashenko O.S., Drapkina O.M. i dr. *Rossiiskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2023. – V.33, N3. – P. 85-119. (in Russian)]
2. Маньяков Р.Р., Деменкова В.В., Агафонова Ю.В. и др. Методика прогнозирования клинических исходов при помощи логистического регрессионного анализа в статистической программе IBM SPSS Statistics 20.0 (часть 1) // Медицина и физическая культура: наука и практика. – 2020. – Т.2, №6. – С. 20-32. [Manyakov R.R., Demenkova V.V., Agafonova Yu.V. i dr. *Meditcina i fizicheskaya kul'tura: nauka i praktika*. Medicine and Physical Education: Science and Practice. – 2020. – V.2, N6. – P. 20-32. (in Russian)]
3. Пиманов С.И., Рущкая И.А. Возможности ультразвукового исследования толстой кишки в определении тяжелого течения и прогноза рецидивов энтероколита, вызванного *Clostridioides difficile* // Медицинская визуализация [в печати] [Pimanov S.I., Rutsкая I.A. *Medicinskaja vizualizacija*. Medical Visualization [in print] (in Russian)]
4. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. Изд. 3-е. / под ред. В.В. Митькова. – Москва: ВИДАР, 2019. – 756 с. [*Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoj diagnostike. Obshhaja ul'trazvukovaja diagnostika. 3-e izd.* / Pod. red. V.V. Mitkova. Practical guide to

- ultrasound diagnostics. General ultrasound diagnostics. 3rd ed. / Ed V.V. Mitkov. Moscow: VIDAR, 2019. – 756 p. (in Russian)]
5. Руцкая И.А. Энтероколит, вызванный *Clostridioides difficile*: эхографическая характеристика // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2024. – Т.23, №5. – С. 71-78. [Rutskaya I.A. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. Bulletin of Vitebsk State Medical University. – 2024. – V.23, N5. – P. 71-78. (in Russian)]
 6. Altman D., Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? // *Statistics in Medicine*. – 2000. – V.19, N4. – P. 453-473.
 7. Bradshaw T., Huemann Z., Hu J. et al. A Guide to Cross-Validation for Artificial Intelligence in Medical Imaging // *Radiology: Artificial Intelligence*. – 2023. – V.5, N4. – e220232.
 8. Collins G., Dhiman P., Ma J. et al. Evaluation of clinical prediction models (part 1): from development to external validation // *The BMJ*. – 2024. – N384. – e074819.
 9. De Hond A., Shah V., Kant I. et al. Perspectives on validation of clinical predictive algorithms // *NPJ Digital Medicine*. – 2023. – V.6, N1. – P. 86.
 10. Frank E., Harrell J. Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis (2nd ed.) // *Springer Series in Statistics*. – 2015. – 582 p.
 11. Frickenstein A., Jones M., Behkam B. et al. Imaging Inflammation and Infection in the Gastrointestinal Tract // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – V.21, N1. – P. 243.
 12. Kelly C., Fischer M., Allegretti J. et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2021. – V.116, N6. – P. 1124-1147.
 13. Lash T., Olshan A. EPIDEMIOLOGY Announces the "Validation Study" Submission Category // *Epidemiology* – 2016. – V.27, N5. – P. 613-614.
 14. Moons K., Altman D., Reitsma J. et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration // *Annals of Internal Medicine*. – 2015. – V.162, N1. – P. 1-73.
 15. Nylund K., Maconi G., Hollerweger A. et al. EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound // *Ultraschall in der Medizin*. – 2017. – V.38, N3. – P. 273-284.
 16. Reynard C., Jenkins D., Martin G. et al. Is your clinical prediction model past its sell by date? *Emergency Medicine Journal*. – 2022. – V.39, N12. – P. 956-958.
 17. Steyerberg E. Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating. *Statistics for Biology and Health* // Springer. – 2019. – 558 p.
 18. Van Calster B., Steyerberg E., Wynants L. et al. There is no such thing as a validated prediction model // *BMC Medicine*. – 2023. – V.21, N1. – P. 70.
 19. Wilimitis D., Walsh C. Practical Considerations and Applied Examples of Cross-Validation for Model Development and Evaluation in Health Care: Tutorial // *Journal of Medical Internet Research*. – 2023. – N2. – e49023.
 20. Wolff R., Moons K., Riley R. et al. PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies // *Annals of Internal Medicine*. – 2019 – V.170, N1. – P. 51-58.

Информация об авторах

Пиманов Сергей Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и ультразвуковой диагностики факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». E-mail: pimanovs@tut.by

Руцкая Ирина Александровна – врач ультразвуковой диагностики, врач-инфекционист УЗ «Витебская областная клиническая инфекционная больница». E-mail: iporu@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.01.2025

Принята к печати 20.03.2025