

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.1.77>

Ультразвуковые признаки вызванного *Clostridioides difficile* энтероколита при его различной степени тяжести течения у пациентов с COVID-19

И.А. Руцкая^{1,2}

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебская областная клиническая инфекционная больница, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №1. – С. 77-87.

Ultrasound signs of enterocolitis caused by *Clostridioides difficile* with different severity of its course in patients with COVID-19

I.A. Rutskaia^{1,2}

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(1):77-87.

Резюме.

В связи с широким, нередко необоснованным, применением антибактериальных препаратов при COVID-19 выросла актуальность энтероколита, этиологическим фактором которого являлся *Clostridioides difficile* (*Cl. difficile*). Цель исследования – определение ультразвуковых признаков вызванного *Cl. difficile* энтероколита (псевдомембранозного колита) при его различной степени тяжести, исходя из эхографической картины кишечника пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Обследовано 86 человек с верифицированной новой коронавирусной инфекцией и энтероколитом, вызванным *Cl. difficile* (31 мужчина и 55 женщин). Инфекцию *Cl. difficile* выявляли с помощью иммунохроматографического теста с определением в кале пациентов токсинов микроорганизма. Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполняли с использованием конвексного 3,5-4,0 МГц и линейного 9,0-10,0 МГц датчиков без специальной подготовки пациентов к исследованию.

Результаты. По данным УЗИ у пациентов с энтероколитом, вызванным *Cl. difficile* на фоне COVID-19, определялось увеличение толщины стенки толстой кишки. Утолщение стенки толстой кишки, выявленное при тяжелом течении псевдомембранозного колита (ПМК) на фоне COVID-19, было более выражено, чем при легком и среднетяжелом течении ПМК ($M_e=9,1$ мм и $M_e=5,1$ мм соответственно, $p<0,0001$). Основным эхографическим критерием тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile* на фоне COVID-19, являлось тотальное утолщение стенки толстой кишки, в любом из ее отделов достигающее величины более 7,2 мм. Наличие этого признака позволяет с чувствительностью 90,3% и специфичностью 92,9% диагностировать тяжелое течение ПМК. Дополнительные эхографические признаки тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile* на фоне COVID-19, включали: появление паракольной свободной жидкости и асцитической жидкости в различных областях 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.

Заключение. УЗИ кишечника у пациентов с ПМК на фоне COVID-19 позволяет диагностировать тяжелое течение энтероколита, вызванного *Cl. difficile*.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, COVID-19, SARS-CoV-2, псевдомембранозный колит, *Clostridioides difficile*, ободочная кишка.

Abstract.

The relevance of *Clostridioides difficile* (*Cl. difficile*) colitis has increased with a widespread, often unjustified use of antibacterial drugs in COVID-19.

Objectives. To determine ultrasonographic signs of different severity of *Cl. difficile* colitis (pseudomembranous colitis) based on the intestine echographic images of patients with COVID-19.

Material and methods. 86 people with verified coronavirus disease (COVID-19) and *Cl. difficile* colitis (31 men and 55 women) were examined. The diagnosis of coronavirus infection was verified by isolating SARS-CoV-2 RNA by polymerase chain reaction from the mucous membrane of the upper respiratory tract. Clostridioides difficile infection was detected by means of an immunochromatographic test with the determination of microbial toxins in the feces of patients. Ultrasound investigation (US) was performed using convex 3.5-4.0 MHz and linear 9.0-10.0 MHz probes without special preparation of patients for the examination.

Results. According to the ultrasound data the increase of the colon wall thickness has been determined in patients suffering from *Cl. difficile* colitis with COVID-19. Thickening of the colon wall detected in the severe form of pseudomembranous colitis (PMC) in COVID-19 patients was more significant than in mild and moderate forms of PMC (Me=9.1 mm and Me=5.1 mm, respectively, $p<0.0001$). The main echographic criterion of severe *Cl. difficile* colitis in COVID-19 patients was the total colonic wall thickening more than 7.2 mm in any colon segment. The presence of this sign allows to diagnose the severe form of PMC with 90.3% sensitivity and 92.9% specificity. The additional echographic signs of severe *Cl. difficile* colitis in COVID-19 patients were the appearance of paracolic free fluid and ascitic fluid in various spaces of the abdominal cavity; increased echogenicity and volume growth of pericolic fat surrounding the inflamed colon; broken colonic wall stratification; small bowel wall thickening of more than 3.0 mm; dilatation and paresis of the colon; toxic megacolon.

Conclusions. Intestinal ultrasound in patients having PMC with COVID-19 makes it possible to identify the severe form of *Cl. difficile* infection.

Keywords: *ultrasonography, COVID-19, SARS-CoV-2, pseudomembranous colitis, Clostridioides difficile, colon.*

Введение

Несмотря на заметное снижение заболеваемости COVID-19 по всему миру, забывать об этой инфекции, по мнению ведущих экспертов, пока рано. Сменяющие друг друга штаммы SARS-CoV2 в различной степени поражают восприимчивые категории пациентов [1]. Патологическое воздействие COVID-19 не ограничивается вовлечением дыхательной системы. Мишенью для вируса SARS-CoV2 также является желудочно-кишечный тракт, что достаточно часто проявляется наличием гастроинтестинальных симптомов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [2]. Известно прямое воздействие вируса на кишечную стенку с развитием местного воспалительного процесса, а также описаны опосредованные эффекты, связанные с нарушением васкуляризации кишки из-за системного тромбообразования и иммунного ответа на внедрение вируса в организм [1, 2]. Важное место в течении и исходе заболевания для пациента занимает сочетание COVID-19 и антибиотик-ассоциированной диареи, этиологическим фактором которой является *Clostridioides difficile* (*Cl. difficile*) [3]. Частота возникновения энтероколита, вызванного *Cl. difficile* (псевдомембранозного колита), в стационарах за время пандемии выросла в 4 раза [4]. Это обусловлено достаточно широким, нередко необоснованным, применением антибак-

териальных препаратов у пациентов с COVID-19. Терапия, направленная на лечение сопутствующей бактериальной инфекции, в том числе пневмонии, септических состояний, хирургической патологии и других заболеваний, связанных с необходимостью приема антибиотиков, влечет за собой риск возникновения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*. Комбинация COVID-19 и клостридиальной инфекции утяжеляет состояние пациента и может приводить к неблагоприятному исходу. В диагностике поражения кишечной стенки ключевое значение придается неинвазивным визуализационным методам. По данным компьютерной томографии (КТ) установлено, что у 5–29% пациентов с коронавирусной инфекцией регистрируется утолщение кишечной стенки [5]. В последние годы среди визуализационных методов диагностики доказывается необходимость более активного применения ультразвукового исследования (УЗИ) тонкой и толстой кишки [6]. На сегодняшний день имеются исследования, демонстрирующие изменение ультразвуковой (УЗ) картины толстой и тонкой кишки при COVID-19 [7]. Однако в этих работах показан лишь факт визуализации утолщенной кишечной стенки при COVID-19 без анализа связи с энтероколитом, вызванным *Cl. difficile*, т.е. псевдомембранозным колитом (ПМК).

Эхографическая картина кишечника при энтероколите, вызванном *Cl. difficile*, была описа-

на до появления вируса SARS-COV2 [8-10]. Эта проблема освещалась преимущественно в рамках абдоминальной хирургии [11, 12]. Были отмечены общие изменения УЗ картины кишки, однако их детальный анализ с определением граничных диагностических значений не проводился. До сих пор не установлены УЗ критерии тяжести ПМК, которые можно было бы использовать в клинической практике.

Цель данного исследования – определение ультразвуковых признаков вызванного *Cl. difficile* энтероколита при его различной степени тяжести, исходя из эхографической картины кишечника пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Для выполнения поставленной цели обследовано 86 человек с верифицированной новой коронавирусной инфекцией и энтероколитом, вызванным *Cl. difficile* (31 мужчина и 55 женщин), в возрасте от 19 до 100 лет на фоне коронавирусной инфекции. Средний возраст пациентов составил $68,3 \pm 16,0$ лет. В первую группу с тяжелым течением ПМК был включен 31 пациент (11 мужчин и 20 женщин, средний возраст $74,10 \pm 14,41$ года). Вторую группу составили 55 пациентов (20 мужчин и 35 женщин, средний возраст $65,04 \pm 16,13$ года, $p=0,0019$) с нетяжелым (легким или среднетяжелым) течением клостридиального энтероколита. Учитывая отличие по возрасту второй группы пациентов от первой, была проведена стратификация по возрасту с целью выравнивания его показателей центральной тенденции и разброса в группах сравнения путем исключения из второй группы 13 человек. В результате была сформирована третья группа из 42 пациентов (16 мужчин и 26 женщин, средний возраст $71,79 \pm 10,16$ год, $p>0,05$). До возникновения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, все пациенты получали антибактериальную терапию на различных этапах оказания медицинской помощи. Спектр antimicrobных препаратов включал такие группы, как макролиды (азитромицин, кларитромицин), пенициллины (амоксциллин, амоксициллин-клавуланат), фторхинолоны (левофлоксацин, цiproфлоксацин, моксифлоксацин), цефалоспорины (цефтриаксон, цефотаксим, цефепим), карбопенемы (меропенем, эртапенем), оксазолидиноны (линезолид), циклические полипептиды (колистин).

Исследование было одобрено независимым локальным этическим комитетом при учрежде-

нии образования «Витебский государственный медицинский университет». Все обследованные подписали информированное согласие на участие в нем. Дизайн исследования соответствовал поперечному варианту «случай-контроль» со сплошной случайной выборкой обследуемых с учетом критериев включения и исключения.

Критерии включения в исследуемую выборку: возраст 18 лет и старше, наличие верифицированной новой коронавирусной инфекции, острая диарея (стул более 3 р в сутки, тип 6, 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 [10], которые могли бы существенно повлиять на эхографическую картину толстой кишки, наличие положительного результата посевов кала на патогенные энтеробактерии или ИХТ на ротавирус, норовирус и энтеровирусы.

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.

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

Степень тяжести ПМК определялась согласно приказу МЗ РБ №1301 от 29.12.2015 г., а также исходя из рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации 2016 г. [14].

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. Использовался двумерный серошкальный режим и цветное доплеровское картирование. Последовательно осматривались все отделы толстой кишки, тонкая кишка и прилежащие структуры брюшной полости [3].

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) [6]. Измерение толщины кишечной стенки осуществлялось по общепринятым правилам [3, 6, 10]. В каждом из отделов ободочной кишки (слепой, восходящей, поперечной, нисходящей, сигмовидной) толщина стенки измерялась 2-4 раза, максимальное значение отмечалось в протоколе. Фиксация эхограммы осуществлялась при наилучшей визуализации стенки кишки и всех ее слоев. В соответствии с рекомендациями EFSUMB в качестве нормальной толщины кишечной стенки считали ее значение до 2 мм, патологической – стенку толщиной 3 мм и более [6].

Потеря стратификации кишечной стенки фиксировалась при отсутствии типичного для желудочно-кишечного тракта пятислойного строения [6], также определялось, какой слой стенки толстой кишки утолщен преимущественно. При отсутствии нормальной стратификации кишечной стенки расположение маркеров для измерения ее толщины было аналогичным описанному ранее. Для удобства поиска границы «жидкость – стенка кишки» ориентировались на экзогенный внутрикишечный газ или движение содержимого в просвете кишки. Для анализа кровотока применялась стандартная оценка по шкале Limberg, которая включает 5 степеней васкуляризации стенки кишки с учетом ее толщины и интенсивности доплеровского сигнала [15].

С целью детализации эхографической картины энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, выполнялось обзорное УЗИ органов брюшной полости. Оценивались просвет, перистальтика, содержимое толстой кишки, а также прилежащие к ней структуры в позиции их наилучшей визуализации в соответствии с рекомендациями EFSUMB [6]. Также измеряли толщину стенки тонкой кишки, оценивали состояние регионарной паракольной клетчатки (увеличение объема, повышение экзогенности), определяли наличие свободной

жидкости в брюшной полости, оценивалось расширение и парез кишки [10]. Хотя расширение толстой кишки формально констатируется при увеличении ее диаметра более 5 см [6], использованный нами критерий включал относительное увеличение этого значения при динамическом наблюдении на 2 см и более, что приводило к достижению величины 4,9 см. Диагностика пареза тонкой кишки осуществлялась по общепринятым признакам снижения перистальтики [10]. Парез толстой кишки констатировали при отсутствии движения содержимого толстой кишки, что указывало на исчезновение перистальтики. Вышеперечисленные параметры обозначались как качественные характеристики.

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. Для определения оптимального (по соотношению чувствительности и специфичности) значения точки cut-off, т.е. порога отсечения «нетяжелое-тяжелое течение», для УЗ показателей толщины кишечной стенки выполнялся ROC-анализ. При оценке качественных признаков применялся критерий χ^2 . Определение оптимальной комбинации УЗ маркеров, свидетельствующих о наличии тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, осуществлялось методом логистической регрессии. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Толщина стенки толстой кишки по УЗ данным достоверно отличалась между группами пациентов с тяжелым и легким/среднетяжелым течением ПМК на фоне COVID-19: медиана (Me) и доверительный интервал (ДИ) составили соответственно: в 1-й группе $Me_1 = 9,1$ мм; ДИ 95% [8,3; 9,3]; во 2-й группе $Me_2 = 5,1$; ДИ 95% [4,3; 5,4] мм, $p < 0,0001$; в 3-й группе $Me_3 = 5,1$; ДИ 95% [4,2; 5,5] мм, $p < 0,0001$ при сравнении с первой группой. Таким образом, при тяжелом течении ПМК толщина кишечной стенки статистически значимо превышала таковое значение в случае легкого и среднетяжелого варианта заболевания.

При определении оптимального значения точки cut-off, т.е. порога отсечения для УЗ показателей толщины кишечной стенки между пациентами 1-й и 2-й групп, были получены результаты,

представленные в таблице 1. Оптимальным пограничным значением толщины стенки ободочной кишки, характеризующим наличие тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, явился показатель «более 7,2 мм» в любом из ее отделов при тотальном поражении ободочной кишки. Чувствительность метода составила 90,3%, специфичность – 92,7% (ППК=0,944, ДИ 0,872 – 0,982, $p < 0,0001$) (табл. 1). Если в качестве основного признака использовать наличие максимального утолщения стенки толстой кишки более 6,3 мм, то чувствительность предложенной диагностики составляет 96,8% при специфичности 81,8%, т.е. при умеренном повышении чувствительности диагностики специфичность при таком выборе граничных значений снижается достаточно заметно в сравнении с предыдущим вариантом.

В случае вычисления оптимального значения точки cut-off, т.е. порога отсечения для УЗ показателей толщины кишечной стенки между пациентами 1-й и 3-й групп, были получены схожие результаты. Оптимальное пограничное значение толщины стенки ободочной кишки для разграничения тяжелого течения энтероколита с легким/умеренным проявлениями (1-я и 3-я группа), вызванного *Cl. difficile*, равнялось более 7,2 мм в любом из ее отделов, а чувствительность метода составила 90,3%, специфичность – 92,9% (ППК=0,947, ДИ 0,869-0,986, $p < 0,0001$) (табл. 2).

При сравнении ROC-кривых зависимости тяжести ПМК от таких показателей, как максимальное и среднее значение толщины кишечной стенки по всем отделам толстой кишки, были получены сопоставимые результаты (ППК=0,946 и ППК=0,947 соответственно, 95% ДИ от -0,0360 до 0,0383, $p = 0,9516$). Это свидетельствует о том, что в рутинной практике достаточно фиксировать только максимальное значение толщины стенки, выявленное в любом из отделов толстой кишки.

Учитывая, что толщина стенки кишки традиционно считается наиболее важной УЗ характеристикой при различных воспалительных заболеваниях кишечника, а также высокие операционные характеристики ROC-анализа, установленное граничное значение (более 7,2 мм) получило наименование «основного эхографического признака» тяжелого течения ПМК на фоне COVID-19.

В ходе исследования также сравнивалась частота выявления УЗ качественных характеристик у пациентов 1-й группы, с одной стороны, и 2-й или 3-й группы – с другой (табл. 3). Установлено,

что при тяжелом течении ПМК на фоне COVID-19 чаще встречаются следующие признаки: 1) наличие паракольной свободной жидкости и асцитической жидкости в различных областях брюшной полости; 2) повышение эхогенности прилегающей к воспаленной кишке жировой ткани и «увеличение» ее объема; 3) нарушение стратификации стенки толстой кишки; 4) утолщение стенки тонкой кишки более 3,0 мм; 5) расширение и парез толстой кишки; 6) токсический мегаколон.

При построении оптимальной статистической модели из всех полученных в ходе работы УЗ показателей были отобраны два параметра: увеличение толщины кишечной стенки более 7,2 мм; наличие любого из дополнительных признаков тяжелого ПМК. Согласно регрессионному анализу, комбинация этих признаков наиболее достоверно отражает степень тяжести колита. Чувствительность такой комбинации после селективного отбора УЗ признаков для определения тяжелого течения ПМК достигает 88,9%, специфичность – 92,9% соответственно (ППК=0,950, 95% ДИ 0,869-0,988, $p < 0,0001$), что указывает на несколько более высокое качество модели, чем при изолированной оценке максимального значения толщины стенки толстой кишки, составляющего $>7,2$ мм (ППК=0,947).

Анализ васкуляризации кишечной стенки не показал достоверно значимых результатов в отношении определения степени тяжести колита ($p = 0,0904$).

Сочетание УЗ признака «толщина стенки толстой кишки $>7,2$ мм» со всеми указанными выше дополнительными показателями повышает качество диагностической модели (с ППК =0,950 до ППК=0,964), достигая 92,6%-ной чувствительности и 95,2%-ной специфичности метода.

Такие показатели, как «потеря стратификации кишечной стенки», «расширение петель кишки», «изменения в параколон» требуют от оператора достаточного опыта для их оценки. В то же время, наиболее простыми для оценки являются «толщина стенки более 7,2 мм» и «наличие жидкости в брюшной полости». Чувствительность такой комбинации УЗ признаков для определения тяжелого течения ПМК составляет 88,9%, специфичность – 92,9% соответственно (ППК=0,950, 95% ДИ 0,869-0,988, $p < 0,0001$).

Вместе с тем, с учетом последующей динамики заболевания, в 10 случаях (9,2%) клинико-лабораторные данные на момент УЗИ соответствовали легкому/среднетяжелому течению ПМК, хотя УЗ

Таблица 1 – Значения диагностических критериев и показателей ROC-кривой при различной толщине стенки ободочной кишки как предиктора тяжелого течения псевдомембранозного колита на фоне COVID-19 при сравнении 1 и 2 групп

ТС	Ч, %	95% ДИ	С, %	95% ДИ	+ОП	-ОП
≥2,3	100,00	88,8 - 100,0	0,00	0,0 - 6,5	1,00	
>2,3	100,00	88,8 - 100,0	1,82	0,05 - 9,7	1,02	0,00
>2,4	100,00	88,8 - 100,0	3,64	0,4 - 12,5	1,04	0,00
>2,6	100,00	88,8 - 100,0	5,45	1,1 - 15,1	1,06	0,00
>3	100,00	88,8 - 100,0	7,27	2,0 - 17,6	1,08	0,00
>3,2	100,00	88,8 - 100,0	9,09	3,0 - 20,0	1,10	0,00
>3,3	100,00	88,8 - 100,0	10,91	4,1 - 22,2	1,12	0,00
>3,5	100,00	88,8 - 100,0	12,73	5,3 - 24,5	1,15	0,00
>3,6	100,00	88,8 - 100,0	14,55	6,5 - 26,7	1,17	0,00
>3,8	100,00	88,8 - 100,0	16,36	7,8 - 28,8	1,20	0,00
>3,9	100,00	88,8 - 100,0	21,82	11,8 - 35,0	1,28	0,00
>4	100,00	88,8 - 100,0	23,64	13,2 - 37,0	1,31	0,00
>4,1	100,00	88,8 - 100,0	29,09	17,6 - 42,9	1,41	0,00
>4,2	100,00	88,8 - 100,0	32,73	20,7 - 46,7	1,49	0,00
>4,3	100,00	88,8 - 100,0	36,36	23,8 - 50,4	1,57	0,00
>4,4	100,00	88,8 - 100,0	38,18	25,4 - 52,3	1,62	0,00
>4,5	100,00	88,8 - 100,0	41,82	28,7 - 55,9	1,72	0,00
>4,6	96,77	83,3 - 99,9	47,27	33,7 - 61,2	1,84	0,068
>4,9	96,77	83,3 - 99,9	49,09	35,4 - 62,9	1,90	0,066
>5,1	96,77	83,3 - 99,9	58,18	44,1 - 71,3	2,31	0,055
>5,2	96,77	83,3 - 99,9	61,82	47,7 - 74,6	2,53	0,052
>5,3	96,77	83,3 - 99,9	63,64	49,6 - 76,2	2,66	0,051
>5,4	96,77	83,3 - 99,9	67,27	53,3 - 79,3	2,96	0,048
>5,5	96,77	83,3 - 99,9	70,91	57,1 - 82,4	3,33	0,045
>5,8	96,77	83,3 - 99,9	72,73	59,0 - 83,9	3,55	0,044
>5,9	96,77	83,3 - 99,9	74,55	61,0 - 85,3	3,80	0,043
>6,1	96,77	83,3 - 99,9	80,00	67,0 - 89,6	4,84	0,040
>6,3	96,77	83,3 - 99,9	81,82	69,1 - 90,9	5,32	0,039
>6,4	93,55	78,6 - 99,2	81,82	69,1 - 90,9	5,15	0,079
>6,5	90,32	74,2 - 98,0	81,82	69,1 - 90,9	4,97	0,12
>6,6	90,32	74,2 - 98,0	83,64	71,2 - 92,2	5,52	0,12
>6,7	90,32	74,2 - 98,0	87,27	75,5 - 94,7	7,10	0,11
>6,8	90,32	74,2 - 98,0	89,09	77,8 - 95,9	8,28	0,11
>7,2	90,32	74,2 - 98,0	92,73	82,4 - 98,0	12,42	0,10
>7,3	87,10	70,2 - 96,4	94,55	84,9 - 98,9	15,97	0,14
>7,4	83,87	66,3 - 94,5	96,36	87,5 - 99,6	23,06	0,17
>7,6	80,65	62,5 - 92,5	96,36	87,5 - 99,6	22,18	0,20
>7,7	74,19	55,4 - 88,1	96,36	87,5 - 99,6	20,40	0,27
>8	70,97	52,0 - 85,8	96,36	87,5 - 99,6	19,52	0,30
>8,3	64,52	45,4 - 80,8	96,36	87,5 - 99,6	17,74	0,37
>8,4	61,29	42,2 - 78,2	96,36	87,5 - 99,6	16,85	0,40
>8,6	58,06	39,1 - 75,5	96,36	87,5 - 99,6	15,97	0,44
>8,7	54,84	36,0 - 72,7	96,36	87,5 - 99,6	15,08	0,47
>9	51,61	33,1 - 69,8	96,36	87,5 - 99,6	14,19	0,50
>9,1	48,39	30,2 - 66,9	96,36	87,5 - 99,6	13,31	0,54
>9,6	41,94	24,5 - 60,9	96,36	87,5 - 99,6	11,53	0,60
>9,7	38,71	21,8 - 57,8	96,36	87,5 - 99,6	10,65	0,64
>10	32,26	16,7 - 51,4	96,36	87,5 - 99,6	8,87	0,70

Продолжение таблицы 1

ТС	Ч, %	95% ДИ	С, %	95% ДИ	+ОП	-ОП
>10,3	29,03	14,2 - 48,0	96,36	87,5 - 99,6	7,98	0,74
>10,4	25,81	11,9 - 44,6	96,36	87,5 - 99,6	7,10	0,77
>10,6	22,58	9,6 - 41,1	96,36	87,5 - 99,6	6,21	0,80
>10,9	22,58	9,6 - 41,1	98,18	90,3 - 100,0	12,42	0,79
>11,2	19,35	7,5 - 37,5	98,18	90,3 - 100,0	10,65	0,82
>12,3	16,13	5,5 - 33,7	100,00	93,5 - 100,0		0,84
>12,6	12,90	3,6 - 29,8	100,00	93,5 - 100,0		0,87
>13,6	9,68	2,0 - 25,8	100,00	93,5 - 100,0		0,90
>15,3	6,45	0,8 - 21,4	100,00	93,5 - 100,0		0,94
>16,3	3,23	0,08 - 16,7	100,00	93,5 - 100,0		0,97
>16,7	0,00	0,0 - 11,2	100,00	93,5 - 100,0		1,00

Примечание: 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.

Таблица 2 – Значения диагностических критериев и показателей ROC-кривой при различной толщине стенки ободочной кишки как предиктора тяжелого течения псевдомембранозного колита на фоне COVID-19 при сравнении 1 и 3 групп

ТС	Ч, %	95% ДИ	С, %	95% ДИ	+ОП	-ОП
≥2,3	100,00	88,8 - 100,0	0,00	0,0 - 8,4	1,00	
>2,3	100,00	88,8 - 100,0	2,38	0,06 - 12,6	1,02	0,00
>3	100,00	88,8 - 100,0	4,76	0,6 - 16,2	1,05	0,00
>3,3	100,00	88,8 - 100,0	7,14	1,5 - 19,5	1,08	0,00
>3,5	100,00	88,8 - 100,0	9,52	2,7 - 22,6	1,11	0,00
>3,6	100,00	88,8 - 100,0	11,90	4,0 - 25,6	1,14	0,00
>3,8	100,00	88,8 - 100,0	14,29	5,4 - 28,5	1,17	0,00
>3,9	100,00	88,8 - 100,0	21,43	10,3 - 36,8	1,27	0,00
>4	100,00	88,8 - 100,0	23,81	12,1 - 39,5	1,31	0,00
>4,1	100,00	88,8 - 100,0	30,95	17,6 - 47,1	1,45	0,00
>4,2	100,00	88,8 - 100,0	35,71	21,6 - 52,0	1,56	0,00
>4,3	100,00	88,8 - 100,0	38,10	23,6 - 54,4	1,62	0,00
>4,4	100,00	88,8 - 100,0	40,48	25,6 - 56,7	1,68	0,00
>4,5	100,00	88,8 - 100,0	42,86	27,7 - 59,0	1,75	0,00
>4,6	96,77	83,3 - 99,9	47,62	32,0 - 63,6	1,85	0,068
>5,1	96,77	83,3 - 99,9	54,76	38,7 - 70,2	2,14	0,059
>5,2	96,77	83,3 - 99,9	57,14	41,0 - 72,3	2,26	0,056
>5,3	96,77	83,3 - 99,9	59,52	43,3 - 74,4	2,39	0,054
>5,4	96,77	83,3 - 99,9	64,29	48,0 - 78,4	2,71	0,050
>5,5	96,77	83,3 - 99,9	69,05	52,9 - 82,4	3,13	0,047
>5,8	96,77	83,3 - 99,9	71,43	55,4 - 84,3	3,39	0,045
>5,9	96,77	83,3 - 99,9	73,81	58,0 - 86,1	3,70	0,044
>6,1	96,77	83,3 - 99,9	80,95	65,9 - 91,4	5,08	0,040
>6,3	96,77	83,3 - 99,9	83,33	68,6 - 93,0	5,81	0,039
>6,4	93,55	78,6 - 99,2	83,33	68,6 - 93,0	5,61	0,077
>6,5	90,32	74,2 - 98,0	83,33	68,6 - 93,0	5,42	0,12
>6,6	90,32	74,2 - 98,0	85,71	71,5 - 94,6	6,32	0,11
>6,7	90,32	74,2 - 98,0	88,10	74,4 - 96,0	7,59	0,11
>6,8	90,32	74,2 - 98,0	90,48	77,4 - 97,3	9,48	0,11
>7,2	90,32	74,2 - 98,0	92,86	80,5 - 98,5	12,65	0,10

Продолжение таблицы 2

ТС	Ч, %	95% ДИ	С, %	95% ДИ	+ОП	-ОП
>7,3	87,10	70,2 - 96,4	95,24	83,8 - 99,4	18,29	0,14
>7,4	83,87	66,3 - 94,5	95,24	83,8 - 99,4	17,61	0,17
>7,6	80,65	62,5 - 92,5	95,24	83,8 - 99,4	16,94	0,20
>7,7	74,19	55,4 - 88,1	95,24	83,8 - 99,4	15,58	0,27
>8	70,97	52,0 - 85,8	95,24	83,8 - 99,4	14,90	0,30
>8,3	64,52	45,4 - 80,8	95,24	83,8 - 99,4	13,55	0,37
>8,4	61,29	42,2 - 78,2	97,62	87,4 - 99,9	25,74	0,40
>8,6	58,06	39,1 - 75,5	97,62	87,4 - 99,9	24,39	0,43
>8,7	54,84	36,0 - 72,7	97,62	87,4 - 99,9	23,03	0,46
>9	51,61	33,1 - 69,8	97,62	87,4 - 99,9	21,68	0,50
>9,1	48,39	30,2 - 66,9	97,62	87,4 - 99,9	20,32	0,53
>9,6	41,94	24,5 - 60,9	97,62	87,4 - 99,9	17,61	0,59
>9,7	38,71	21,8 - 57,8	97,62	87,4 - 99,9	16,26	0,63
>10	32,26	16,7 - 51,4	97,62	87,4 - 99,9	13,55	0,69
>10,3	29,03	14,2 - 48,0	97,62	87,4 - 99,9	12,19	0,73
>10,4	25,81	11,9 - 44,6	97,62	87,4 - 99,9	10,84	0,76
>10,6	22,58	9,6 - 41,1	97,62	87,4 - 99,9	9,48	0,79
>11,2	19,35	7,5 - 37,5	97,62	87,4 - 99,9	8,13	0,83
>12,3	16,13	5,5 - 33,7	100,00	91,6 - 100,0		0,84
>12,6	12,90	3,6 - 29,8	100,00	91,6 - 100,0		0,87
>13,6	9,68	2,0 - 25,8	100,00	91,6 - 100,0		0,90
>15,3	6,45	0,8 - 21,4	100,00	91,6 - 100,0		0,94
>16,3	3,23	0,08 - 16,7	100,00	91,6 - 100,0		0,97
>16,7	0,00	0,0 - 11,2	100,00	91,6 - 100,0		1,00

Примечание: 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.

Таблица 3 – Сравнение частоты дополнительных признаков в группе пациентов с легким/умеренным и тяжелым псевдомембранозным колитом

Ультразвуковой признак	1 и 2 группа		1 и 3 группа	
	χ^2	p	χ^2	p
ТСК	57,847	<0,0001	47,658	<0,0001
ЖИДК	41,350	<0,0001	31,182	<0,0001
ПАР	43,725	<0,0001	33,404	<0,0001
СТРАТ	32,189	<0,0001	23,904	<0,0001
РАСШ	32,073	<0,0001	24,497	<0,0001
ТОНК	5,451	0,0196	10,346	0,0013

Примечание: УЗ – ультразвуковой, ТСК – толщина стенки толстой кишки >7,2 мм; ЖИДК – жидкость в брюшной полости; ПАР – изменения паракольной клетчатки; СТРАТ – нарушение стратификации стенки кишки; РАСШ – расширение и парез кишки, ТОНК – толщина стенки тонкой кишки >3,0 мм; p – показатель статистической значимости отличий.

картина свидетельствовала о тяжелом течении. Через 1-3 суток у этих пациентов появились убедительные признаки тяжелого течения ПМК и по клинико-лабораторным данным. В последующем эти пациенты были отнесены в 1-ю группу. Этот факт показывает ценность УЗИ кишечника у данной категории пациентов по предложенному методу.

Обсуждение

Исходя из полученных в ходе работы результатов, основным эхографическим маркером, определяющим степень тяжести течения клостридиальной инфекции, явилась толщина стенки толстой кишки. Изменение толщины ки-

шечной стенки при ПМК также описывалось авторами в ряде исследований [8-12]. Следует учитывать, что утолщение кишечной стенки по данным УЗИ неспецифично и наблюдается при ряде заболеваний: острых и хронических воспалительных заболеваниях кишечника, ишемическом колите, мезентериальном тромбозе, обтурационной непроходимости, злокачественных опухолях и амилоидозе. Более детальные УЗ характеристики стенки кишки позволяют выявить некоторые особенности при разных заболеваниях кишечника [10]. Тем не менее, исходя из полученных в нашей работе результатов, следует, что наличие после приема антибиотиков острой диареи вместе с выявлением при проведении эхографии утолщенной стенки толстой кишки целесообразно расценить как фактор риска развития ПМК и назначить тест на наличие клостридиальной инфекции у пациента. Кроме того, требуется проведение динамического УЗИ кишечника и повторного тестирования на наличие *Cl. difficile* или токсина этого микроорганизма при отрицательном результате первого теста.

Выявленное в нашем исследовании более выраженное утолщение стенки кишки при тяжелом течении ПМК в сравнении с легким и среднетяжелым вариантом представляется весьма ожидаемым, т.к. подобная ситуация наблюдается при язвенном колите [15]. Для практической работы имеет важное значение установление граничного значения толщины кишечной стенки (более 7,2 мм при тотальном поражении ободочной кишки) для разграничения тяжелого и нетяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*.

Выделенные нами дополнительные признаки тяжелого течения клостридиальной инфекции представляются вполне логичными, т.к. они были описаны ранее как неспецифические симптомы различной острой воспалительной патологии органов брюшной полости. Это касается прежде всего наличия свободной жидкости в брюшной полости и повышения эхогенности прилегающей к воспаленной кишке жировой ткани с «увеличением» ее объема, причем последний УЗ признак регистрируется около воспаленного отдела кишечника при дивертикулите, язвенном колите, болезни Крона и аппендиците. Нарушение стратификации стенки толстой кишки также является известным признаком ее воспаления [10]. Утолщение стенки тонкой кишки указывает, что поражение охватывает не только толстую, но и тонкую кишку.

Еще одним дополнительным признаком тяжелого течения ПМК нами определено расширение и парез толстой кишки, крайне выраженным проявлением чего является токсический мегаколон. Токсический мегаколон, как известно, является опасным осложнением воспаления толстой кишки различной этиологии, поэтому наличие такого симптома бесспорно свидетельствует о тяжелом течении энтероколита, вызванного *Cl. difficile*. Диагностика пареза и расширения толстой кишки с величиной ее диаметра даже в пределах 4-5 см имеет важное значение, т.к. в отдельных случаях наблюдалась стертая клиническая картина тяжелого ПМК у пациентов с тяжелым течением COVID-19. В такой ситуации наступает период «мнимого благополучия» со стороны кишечника, когда после ранее развившейся диареи (до 5-10 раз в сутки) через 1-2 дня этиотропной терапии энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, наблюдается прекращение диареи и стойкое отсутствие стула. Такая ситуация зачастую расценивается как положительный ответ на лечение и клиническое улучшение. Однако при проведении УЗИ выявляется отрицательная динамика по картине стенки кишки и ранее перечисленных дополнительных признаков, в том числе, что особенно важно, развитие динамической кишечной непроходимости. В описанных случаях необходимо осознание отрицательной динамики по ПМК с последующей незамедлительной коррекцией его лечения. Можно предполагать, что такая тактика увеличит вероятность благоприятного исхода заболевания для пациента.

Разумеется, УЗИ не является монопольным методом инструментальной диагностики при энтероколите, вызванном *Cl. difficile*. Колоноскопия с биопсией позволяет изучить слизистую оболочку толстой кишки и получить верифицирующую информацию. Среди визуализационных методов КТ и магнитно-резонансная томография дают возможность оценить кишечную стенку. Вместе с тем, учитывая известные ограничения перечисленных инструментальных методов в рассматриваемой ситуации, УЗИ является доступным, малозатратным и быстро выполнимым диагностическим методом, который позволяет оказать существенную помощь клиницисту в ведении пациентов с клостридиальной инфекцией.

Заключение

1. По данным УЗИ у пациентов с энтероколитом, вызванным *Cl. difficile* на фоне COVID-19,

определяется увеличение толщины стенки толстой кишки. Утолщение стенки толстой кишки, выявленное при тяжелом течении ПМК на фоне COVID-19, более выражено, чем при легком и среднетяжелом течении клостридиальной инфекции ($Me_1=9,1$ мм; ДИ 95% [8,3; 9,3] и $Me_2=5,1$ мм; ДИ 95% [4,2; 5,5] мм соответственно, $p<0,0001$).

2. Основным эхографическим критерием тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile* на фоне COVID-19, является тотальное утолщение стенки толстой кишки, достигающее величины более 7,2 мм в любом из ее отделов. Наличие этого признака позволяет с чувствительностью 90,3% и специфичностью 92,9% диагностировать тяжелое течение ПМК.

3. Дополнительные эхографические признаки тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile* на фоне COVID-19, включают: появление паракольной свободной жидкости и асцитической жидкости в различных областях брюшной полости; повышение эхогенности прилегающей к воспаленной кишке жировой ткани с «увеличением» ее объема; нарушение стратификации стенки толстой кишки; утолщение стенки тонкой кишки более 3,0 мм; расширение и парез толстой кишки; токсический мегаколон. В случае учета основного и дополнительных признаков по данным ROC-анализа площадь под кривой меняется с 0,947 до 0,964, чувствительность диагностики тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile* на фоне COVID-19, достигает 92,6%, специфичность – 95,2%.

4. Наличие после приема антибиотиков острой диареи и выявление при проведении эхографии утолщения стенки толстой кишки следует расценить как фактор риска развития ПМК и назначить тест на наличие клостридиальной инфекции у пациента. Кроме того, требуется проведение динамического УЗИ кишечника и повторного тестирования на наличие *Cl. difficile* или токсина этого микроорганизма при отрицательном результате первого теста.

Литература

- COVID-19: современные представления, возможности лечения и профилактики : пособие / под общ. ред.: И. А. Карпова, Ю. Л. Горбича, И. О. Стомы. Гомель : ГомГМУ, 2023. 305 с.
- Пиманов, С. И. Гастроэнтерологические проявления COVID-19: первые обобщения / С. И. Пиманов, Е. А. Дикарева // Клин. разбор в общей медицине. 2020. Т. 1, № 1. С. 6–13.
- Руцкая, И. А. Эхографическая характеристика ободочной кишки у пациентов с псевдомембранозным колитом при COVID-19 / И. А. Руцкая, С. И. Пиманов // Вестн. ВГМУ. 2021. Т. 20, № 6. С. 56–66.
- Clostridioides difficile infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? / K. Lewandowski [et al.] // Pol. Arch. Intern. Med. 2021 Feb. Vol. 131, N 2. P. 121–127.
- Abdominal Imaging Findings in COVID-19: Preliminary Observations / R. Bhayana [et al.] // Radiology. 2020 Oct. Vol. 297, N 1. P. E207–E215.
- EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound / K. Nylund [et al.] // Ultraschall. Med. 2017 Jun. Vol. 38, N 3. P. e1–e15.
- Lui, K. Abdominal imaging findings in patients with SARS-CoV-2 infection: a scoping review / K. Lui, M. P. Wilson, G. Low // Abdom. Radiol. (NY). 2021 Mar. Vol. 46, N 3. P. 1249–1255.
- Немцов, Л. М. Псевдомембранозный колит как мультидисциплинарная проблема / Л. М. Немцов // Вестн. ВГМУ. 2014. Т. 13, N 3. С. 6–19.
- Ultrasound diagnosis of Clostridium difficile-associated diarrhea / Y. Wiener-Well [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2015 Oct. Vol. 34, N 10. P. 1975–1978.
- Пиманов, С. И. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии / С. И. Пиманов. Москва : Практ. медицина, 2016. 415 с.
- Петрук, М. Н. Псевдомембранозный колит / М. Н. Петрук, С. П. Нешитов // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. 2009. № 4. С. 55–60.
- Возможности ультразвукового исследования в диагностике псевдомембранозного колита у хирургических больных / О. А. Алексеечкина [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012. Т. 22, № 2. С. 29–35.
- Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни / В. Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 5. С. 56–65.
- О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 29 дек. 2015 г., № 1301. Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/000128_402913_1301.pdf. Дата доступа: 20.02.2024.
- Пиманов, С. И. Неинвазивная оценка активности язвенного колита при выборе режима лечения / С. И. Пиманов, Е. А. Дикарева // Мед. совет. 2023. Т. 17, № 8. С. 196–208.

Поступила 20.12.2023 г.
Принята в печать 26.02.2024 г.

References

1. Karpov IA, Gorbich YuL, Stoma IO, red. COVID-19: current insights, treatment and prevention options: posobie. Gomel, RB: GomGMU; 2023. 305 p. (In Russ.)
2. Pimanov SI, Dikareva EA. Gastroenterological manifestations of COVID-19: initial generalizations. Klin Razbor Obshchei Meditsine. 2020;1(1):6-13. (In Russ.). doi: 10.47407/kr2020.1.1.00001
3. Rutskaya IA, Pimanov SI. Echographic characterization of the colon in patients with pseudomembranous colitis in COVID-19. Vestn VGMU. 2021;20(6):56-66. (In Russ.)
4. Lewandowski K, Rosołowski M, Kaniewska M, Kucha P, Meler A, Wierzba W, et al. Clostridioides difficile infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? Pol Arch Intern Med. 2021 Feb;131(2):121-127. doi: 10.20452/pamw.15715
5. Bhayana R, Som A, Li MD, Carey DE, Anderson MA, Blake MA, et al. Abdominal Imaging Findings in COVID-19: Preliminary Observations. Radiology. 2020 Oct;297(1):E207-E15. doi: 10.1148/radiol.2020201908
6. Nylund K, Maconi G, Hollerweger A, Ripolles T, Pallotta N, Higginson A, et al. EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound. Ultraschall Med. 2017 Jun;38(3):e1-e15. doi: 10.1055/s-0042-115853
7. Lui K, Wilson MP, Low G. Abdominal imaging findings in patients with SARSCoV-2 infection: a scoping review. Abdom Radiol (NY). 2021 Mar;46(3):1249-55. doi: 10.1007/s00261-020-02739-5
8. Nemtsov LM. Pseudomembranous colitis as a multidisciplinary problem. Vestn VGMU. 2014;13(3):6-19. (In Russ.)
9. Wiener-Well Y, Kaloti S, Hadas-Halpern I, Munter G, Yinnon AM. Ultrasound diagnosis of Clostridium difficile-associated diarrhea. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Oct;34(10):1975-8. doi: 10.1007/s10096-015-2439-1
10. Pimanov SI. Ultrasound diagnostics in gastroenterology. Moscow, RF: Prakt meditsina; 2016. 415 p. (In Russ.)
11. Petruk MN, Neshitov SP. Pseudomembranous colitis. Khirurgiya Zhurn im NI Pirogova. 2009;(4):55-60. (In Russ.)
12. Alekseechkina OA, Dubrov EYa, Vladimirova ES, Pinchuk TP, Titova GP. Possibilities of ultrasound in the diagnosis of pseudomembranous colitis in surgical patients. Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii. 2012;22(2):29-35. (In Russ.)
13. Ivashkin VT, Yushchuk ND, Maev IV, Lapina TL, Poluektova EA, Shifrin OS, i dr. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on the diagnosis and treatment of Clostridiumdifficile-associated disease. Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii. 2016;26(5):56-65. (In Russ.)
14. On measures to reduce antibacterial resistance of microorganisms: prikaz M-va zdravookhraneniya Resp Belarus', 29 dek 2015 g, № 1301. Available from: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/000128_402913_1301.pdf. [Accessed 20th February 2024]. (In Russ.)
15. Pimanov SI, Dikareva EA. Noninvasive assessment of ulcerative colitis activity in the selection of treatment regimen. Med Sovet. 2023;17(8):196-208. (In Russ.)

Submitted 20.12.2023

Accepted 26.02.2024

Сведения об авторах:

И.А. Руцкая – врач кабинета ультразвуковой диагностики, Витебская областная клиническая инфекционная больница, e-mail: iporu@yandex.ru – Руцкая Ирина Александровна.

Information about authors:

I.A. Rutskaya – ultrasound diagnostics doctor, Vitebsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, e-mail: iporu@yandex.ru – Irina A. Rutskaya.