

ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ С РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Е.А. Козырев¹, И.В. Бабаченко^{1,2}, А.В. Орлов^{3,4}, Л.А. Алексеева¹, Е.Д. Орлова¹

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург, Россия

⁴Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Platelet variables in community-acquired pneumonia in children with respiratory infections

E.A. Kozыrev¹, I.V. Babachenko^{1,2}, A.V. Orlov^{3,4}, L.A. Alekseeva¹, E.D. Orlova¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

³St. Olga City Children's Hospital, Saint-Petersburg, Russia

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить взаимосвязь тромбоцитарных показателей с этиологией, тяжестью внебольничной пневмонии у детей с респираторными инфекциями и основными биомаркерами системного воспаления.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 65 детей в возрасте от 9 месяцев до 16 лет 11 месяцев с внебольничной пневмонией, получавших лечение в клинике Детского научно-клинического центра инфекционных болезней и Детской городской больницы Святой Ольги. Всем детям при поступлении проводились: клинический анализ крови на гематологическом анализаторе (с расчетом тромбоцитарных показателей — средний объем тромбоцита, ширина распределения тромбоцитов по объему, коэффициент крупных тромбоцитов), биохимический анализ крови с определением концентрации С-реактивного белка, рентгенограмма органов грудной клетки в двух проекциях. Все дети обследованы на широкий спектр возбудителей внебольничной пневмонии: респираторные вирусы, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* типа b, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*. Тяжесть пневмонии оценивалась с помощью респираторного индекса тяжести у детей в модификации. В зависимости от этиологии были выделены 4 группы внебольничной пневмонии: бактериальные, вирусные, микоплазменные, другие.

Результаты. Значимых различий тромбоцитарных показателей в зависимости от этиологии пневмонии не обнаружено. При микоплазменной пневмонии тромбоцитарные индексы обратно пропорциональны содержанию лейкоцитов. В ходе инфекционного процесса у всех пациентов отмечался достоверный прирост тромбоцитов. Содержание тромбоцитов при поступлении прямо коррелирует с абсолютными количествами лейкоцитов и нейтрофилов. Показано отсутствие значимых корреляций тромбоцитарных показателей с концентрацией С-реактивного белка сыворотки.

Заключение. Не обнаружено достоверных различий тромбоцитарных показателей в зависимости от этио-

Abstract

Purpose: to assess the relationship of platelet variables with the etiology, severity of community-acquired pneumonia in children and the main biomarkers of systemic inflammation.

Object and methods. The study included 65 children aged 9 months to 16 years 11 months with community-acquired pneumonia, who were treated at the clinic of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases and the St. Olga City Children's Hospital. Upon admission, the children underwent: complete blood count using a hematology analyzer (with the assessment of platelet parameters such as mean platelet volume, platelet distribution width, platelet large cell ratio), blood biochemistry (with the assessment of the C-reactive protein level), chest X-ray with radiographs in two projections. All children were examined for a wide range of pathogens of community-acquired pneumonia: respiratory viruses, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* type b, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*. The severity of pneumonia was assessed using the modified Respiratory Index of Severity in Children. Depending on the probable etiology, 4 groups of community-acquired pneumonia were identified: bacterial, viral, mycoplasma, and others.

The results of the study. No significant differences in platelet variables depending on the etiology of pneumonia were found. In mycoplasma pneumonia, platelet variables are inversely proportional to the total white blood cell count. During the infectious process, all patients showed a significant increase in platelet count. The platelet count on admission directly correlates with the absolute white blood cell count and absolute neutrophil count. There are no significant correlations of platelet count and C-reactive protein concentration.

Conclusion. There were no significant differences in platelet count depending on the etiology and severity of pediatric pneumonia. There are features of platelet variables in mycoplasma pediatric pneumonia.

логии и тяжести пневмонии у детей. Выявлены особенности тромбоцитарных показателей при микоплазменной пневмонии у детей.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, респираторные инфекции у детей, этиология пневмонии, тромбоциты, тромбоцитарные индексы.

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) является частой причиной госпитализации у детей. Заболеваемость ВП у детей в Европе составляет 14,5 на 10 тыс., при этом среди лиц младше 5 лет данный показатель в 2 раза выше — 33 на 10 тыс. [1]. Не менее актуальна проблема ВП в Российской Федерации: в 2020 г. заболеваемость ВП составила 1856,2 на 100 тыс. населения, при этом заболеваемость детей — 595,2 на 100 тыс. Появление и распространение новой коронавирусной инфекции оказали огромное влияние на основные эпидемиологические показатели ВП; так, в 2020 г. более чем в 100 раз относительно прошлого года увеличилась заболеваемость пневмонией вирусной этиологии [2]. Пневмония является частым клиническим проявлением или осложнением инфекционных заболеваний респираторного тракта. Наиболее частыми возбудителями ВП у детей являются вирусы, бактерии или их комбинации. Тяжесть ВП у детей варьирует от средне-тяжелого заболевания, которое можно лечить в амбулаторных условиях, до угрожающего жизни, требующего продолжительной интенсивной терапии, что во многом определяется его этиологией. Следовательно, определение этиологии пневмонии и точная оценка тяжести и прогноза заболевания имеют решающее значение для эффективной терапевтической тактики, включая принятие решений о назначении антибиотиков и госпитализации пациентов. Были предложены различные лабораторные показатели в качестве маркеров бактериальной/вирусной пневмонии, ее тяжести и неблагоприятных исходов, в том числе: содержание лейкоцитов (WBC), абсолютные значения нейтрофилов (ANC) и их палочкоядерных форм (ABC), скорость оседания эритроцитов (ESR), белки «острой» фазы (С-реактивный белок (CRP), прокальцитонин (PCT), фибриноген) в сыворотке крови, а также относительно новые биомаркеры — липокалин 2 (LIP2), синдекан-4 (SYN4), растворимая форма триггерного рецептора миелоидных клеток-1 (sTREM-1), ряд цитокинов (интерлейкины 1, 6, фактор некроза опухоли α), которые требуют дальнейшего изучения и валидации [3].

Появляется все больше клинических данных о том, что тромбоциты играют важную роль в воспалении. В ряде исследований оценивались взаи-

Key words: community-acquired pneumonia in children, etiology of pneumonia, respiratory infections, platelets, platelet variables.

мосвязи между показателями тромбоцитов (PLT), тромбоцитарных индексов (средний объем тромбоцита — MPV, ширина распределения тромбоцитов по объему — PDW и коэффициент крупных тромбоцитов — P-LCR) и тяжестью воспаления, прогнозом и даже этиологией заболевания. Однако имеющиеся литературные данные остаются крайне противоречивыми. Некоторые авторы показали, что повышенный MPV является положительным реактантом острофазного ответа [4–8], в то время как другие отметили снижение MPV при остром воспалении [9, 10]. Наиболее активно MPV как положительный острофазовый реактант изучался у пациентов с сепсисом.

Менее изученной остается роль тромбоцитов при инфекциях нижних дыхательных путей. Известно, что в легких производится около половины всех кровяных пластинок, а их содержание в малом круге кровообращения примерно на 30% больше, чем в большом; данный феномен необходим для стабилизации эндотелиального барьера сосудов легких [11]. S. Farghly et al. (2020) обнаружили, что PDW при поступлении и прирост MPV в ходе лечения положительно коррелируют с индексами тяжести пневмонии (PSI, CURB-65) и большей летальностью у взрослых [12]. J. Cho et al. (2020) показали, что соотношение MPV/PLT (MPR) положительно коррелирует с краткосрочной смертностью и расценивали его как прогностический маркер смертности при ВП [13]. O. Gorelik et al. (2017) ассоциировали повышение MPV с более тяжелым течением ВП и считали его предиктором внутрибольничной смертности [14]. Исследованию тромбоцитарного звена гемостаза у детей посвящены единичные публикации. E. Karadag-Oncel et al. (2013) показали, что здоровые дети имели более низкие значения MPV по сравнению с группой больных ВП, что позволило заключить, что MPV может быть предиктором тяжести ВП (чувствительность 91%, специфичность 51%) [15]. M. Lilisari et al. (2016) доказали наличие положительной корреляции между MPV и концентрацией провоспалительного интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови у детей с ВП [16].

Цель исследования — оценить взаимосвязь показателей тромбоцитарного звена гемостаза, их динамики с предполагаемой этиологией, тяжестью ВП и биомаркерами системного воспаления.

Материалы и методы

В период с апреля 2021 г. по сентябрь 2021 г. проведено проспективное открытое наблюдательное исследование детей с ВП на фоне респираторных инфекций, получавших лечение в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней (ДНКЦИБ) и Детской городской больнице Святой Ольги (ДГБ Св. Ольги). На основании информированного согласия родителей в исследование включены 65 детей с подтвержденным диагнозом «Внебольничная пневмония» в возрасте от 9 месяцев 11 дней до 16 лет 11 месяцев (табл. 1). Диагноз пневмонии был поставлен на основании выявления на рентгенограмме грудной клетки инфильтрации легочной ткани и наличия не менее 2 из нижеследующих критериев: лихорадка выше 38°C в течение 3 и более суток; кашель с мокротой; физикальные симптомы пневмонии; лейкоцитоз $> 15 \times 10^9 / \text{л}$ и/или число палочкоядерных нейтрофилов $> 10\%$ [17]. Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 1 мес. до 17 лет 11 месяцев 29 дней; соответствие пневмонии критериям внебольничной (пневмония, возникшая вне стационара или в первые 72 ч с момента госпитализации); рентгенологическое подтверждение диагноза внебольничной пневмонии; длительность антибактериальной терапии на момент поступления не более 48 ч. Всем детям при поступлении в течение первых 12 ч проводились: клинический анализ крови (гематологический анализатор Sysmex XP-300 (Япония)), биохимический анализ крови с определением уровня CRP (автоматический анализатор Taurus (Instrumentation Laboratory, Италия)) с применением реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия) и BioSystems (Испания), рентгенограмма органов грудной клетки в двух проекциях, отбор биоматериала для этиологического обследования. В гемограмме оценивались следующие параметры: количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, средний объем тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов по объему, коэффициент крупных тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов; также проводилась микроскопия мазка

крови с подсчетом лейкоцитарной формулы после стандартной фиксации и окрашивания мазков по Романовскому. С учетом литературных данных, рассчитывались дополнительные индексы — разница между тромбоцитарными показателями при выписке и при поступлении: $\Delta \text{PLT} = \text{PLT}(\text{вып.}) - \text{PLT}(\text{пост.})$, $\Delta \text{PDW} = \text{PDW}(\text{вып.}) - \text{PDW}(\text{пост.})$, $\Delta \text{MPV} = \text{MPV}(\text{вып.}) - \text{MPV}(\text{пост.})$; $\text{MPR} = \text{MPV} / \text{PLT}$. Референсные диапазоны уровней MPV: 6,2–11,6 фл; PDW: 9,0–17 фл; P-LCR: 13–43%. Тромбоцитопенией считалось содержание тромбоцитов менее 150 тыс./мкл, тромбоцитозом — более 450 тыс./мкл. Рентгенограмма органов грудной клетки на предмет наличия пневмонической инфильтрации оценивалась врачом-рентгенологом стационара. Этиология заболевания была определена с использованием нескольких методов: 1) молекулярно-генетический: исследование мазков из носоглотки на нуклеиновые кислоты (НК) респираторных вирусов (вирусы гриппа А (H1N1, H2N3), гриппа В, респираторно-синцитиальные вирусы (РСВ), вирусы парагриппа 1–4 типов, метапневмовирусы, сезонные коронавирусы, риновирусы, аденовирусы, боксавирусы) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); исследование объединенных мазков из носоглотки и задней стенки глотки на *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* методом ПЦР (в случае длительности заболевания до 7 дней); исследование крови, плевральной жидкости на *S. pneumoniae* методом ПЦР; 2) серологический: обнаружение специфических антител класса IgM, IgG к *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* в сыворотках крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) в случае длительности заболевания ≥ 7 дней; 3) бактериологический: посевы отделяемого носоглотки, крови, плевральной жидкости (при плеврите) на флору.

Всем детям ежедневно проводились физикальное обследование, пульсоксиметрия, термометрия в подмышечных ямках. Одышкой считалось наличие тахипноэ, не связанного с лихорадкой, и/или диспноэ (раздувание крыльев носа, хрипящее дыхание, втяжение уступчивых мест грудной клетки). Использовались возрастные критерии тахипноэ

Таблица 1

Характеристика обследованных детей в зависимости от этиологии внебольничной пневмонии

Группа по этиологии			Мальчики/ девочки	Me*/Q1–Q3** возраста (лет)	Me/Q1–Q3 дня поступления в стационар	Длительность госпитализации, M $\pm$ σ *** (сут.)
N	n	доля (%)				
1	17	26	10/7	3,6 (2,1–4,3)	5 (3–6)	9,3 $\pm$ 4,5
2	17	26	7/10	4,1 (3,4–5,5)	6 (4–7)	10,1 $\pm$ 3,4
3	9	14	6/3	2,7 (2,5–11,1)	7 (4–8)	9,1 $\pm$ 4,5
4	22	34	12/10	2,7 (2,4–4,2)	4,5 (3–6)	9,8 $\pm$ 2,9
Всего	65	100	35/30	3,6 (2,5–4,9)	5 (3–7)	9,7 $\pm$ 3,7

* — медиана; ** — интерквартильный размах; *** — средняя величина.

согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): у детей <2 мес. частота дыхательных движений (ЧДД) ≥ 60 /мин., у детей 2 мес. — 12 мес. ЧДД ≥ 50 /мин., у детей >12 мес. ЧДД ≥ 40 /мин. [18]. Снижением сатурации кислорода (SpO_2) считались значения пульсоксиметра менее 95% (при дыхании атмосферным воздухом). Перед выпиской в среднем через $9,6 \pm 3,7$ дней всем детям повторно проводился клинический анализ крови.

Количественная оценка тяжести ВП является актуальной проблемой в педиатрии, поскольку у детей, в отличие от взрослых, нет единых рекомендованных шкал оценки тяжести и клинического прогноза ВП. Согласно отечественной классификации, выделяют среднетяжелую и тяжелую ВП у детей [17]. В нашем исследовании для объективизации степени тяжести использовалась количественная балльная оценка с расчетом модифицированного респираторного индекса тяжести у детей (modified Respiratory Index of Severity in Children — mRISC). В предложенной шкале максимальное количество баллов соответствует наибольшей тяжести ВП [19]. Оценка тяжести ВП проводилась суммацией баллов по следующим критериям: 1) $SpO_2 < 90\%$ — 3 балла; 2) втяжение грудной клетки при дыхании — 2 балла; 3) наличие сухих свистящих хрипов — 2 балла; 4) отказ ребенка от еды (в случае детей школьного возраста — выраженные явления интоксикации в виде вялости, сонливости, снижения аппетита) — 1 балл; 5) оценка массы тела по возрасту по шкале «Z-score» (шкалы ВОЗ): $z \leq -3$ — 2 балла, $-2 \leq z < -3$ — 1 балл, $z > -2$ — 0 баллов.

Все случаи ВП были разделены на 4 группы (см. табл. 1) в зависимости от вероятной этиологии заболевания: 1) вирусные ВП (критерии: наличие ≥ 1 респираторного вируса в мазке из носоглотки, отсутствие критериев бактериальной ВП); 2) бактериальные ВП (критерии: эмпиема плевры и/или деструкция легочной ткани и/или обнаружение в крови/плевральной жидкости бактерий культуральными или молекулярно-генетическими методами и/или повышение CRP сыворотки ≥ 40 мг/л, независимо от выявления респираторных вирусов в мазке из носоглотки); 3) микоплазменные ВП (критерии: обнаружение *M. pneumoniae* в объединенном мазке из носоглотки и задней стенки глотки и/или выявление антител класса IgM к *M. pneumoniae*, независимо от выявления респираторных вирусов в мазке из носоглотки); 4) другие ВП (отсутствие критериев вероятной бактериальной/вирусной/микоплазменной ВП). Случаи ВП, вызванной *S. pneumoniae*, отсутствовали. В группе вирусных ВП у 4 детей идентифицирован РСВ, у 3 — парагрипп 3 типа, у 2 — метапневмовирус, у 2 — бокавирус, у 1 ребенка — аденовирус; у 4 пациентов выявлена вирусная микст-

инфекция: бокавирус + РСВ, парагрипп-3 + РСВ, аденовирус + РСВ, метапневмовирус + РСВ. В группе бактериальных ВП у 1 ребенка диагностированы эмпиема плевры, абсцесс легкого, выделен *S. pneumoniae* из плевральной жидкости и крови; у 5 детей в носоглотке дополнительно обнаружены респираторные вирусы (аденовирус — 2, риновирус — 1, бокавирус — 1, РСВ — 1). В группе микоплазменных ВП у 2 детей в носоглотке дополнительно идентифицированы респираторные вирусы (метапневмовирус — 1, риновирус — 1).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7 for Windows для расчета средних величин, стандартного отклонения (для количественных данных с нормальным распределением) и медианы, интерквартильного размаха (для количественных данных с отличным от нормального распределением). Проверка количественных данных на нормальность распределения проводилась с помощью визуального анализа гистограммы и расчетов критерия Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро — Уилка. Достоверность различий между признаками в независимых группах оценивалась с помощью критерия Стьюдента (для 2 групп количественных данных с нормальным распределением), дисперсионного анализа (для нескольких групп количественных данных с нормальным распределением), критерия Манна — Уитни (для 2 групп количественных данных с отличным от нормального распределением или порядковых данных), критерия Краскела — Уоллиса (для нескольких групп количественных данных с отличным от нормального распределением или порядковых данных). Достоверность различий между признаками в зависимых группах оценивалась с помощью парного критерия Стьюдента (для 2 групп количественных данных с нормальным распределением) и критерия Уилкоксона (для 2 групп количественных данных с отличным от нормального распределением или порядковых данных). Взаимосвязь признаков определялась с использованием коэффициента корреляции Пирсона (для количественных данных с нормальным распределением), коэффициента ранговой корреляции Спирмена (для количественных данных с отличным от нормального распределением) или коэффициента корреляции Кендалла (для оценки связи между порядковыми и количественными данными). Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основные характеристики показателей тромбоцитов и тромбоцитарных индексов в зависимости от предполагаемой этиологии ВП представлены в таблице 2.

Все оцениваемые параметры при поступлении в стационар и при выписке находятся в пределах референсных значений, однако имеет место достоверное превышение количества тромбоцитов при выписке во всех сравниваемых группах ($p < 0,05$). При бактериальной ВП отмечена тенденция к более низкому содержанию тромбоцитов, как при поступлении, так и при выписке (по сравнению с другими группами больных по этиологии ВП), однако данные различия статистически не значимы. Описанная тенденция может быть связана с важной ролью тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций. Являясь самыми многочисленными клетками крови, тромбоциты одними из первых запускают каскад защитных реакций при микробной колонизации. Многие бактерии (в том числе *S. aureus*, *S. pneumoniae*) способны непосредственно или опосредованно опсонинами адгезироваться на тромбоцитах, вызывать их активацию, агрегацию и дегрануляцию внутриклеточного содержимого. Убедительно показана способность тромбоцитов особым образом фагоцитировать бактерии; при этом не формируется фаголизосома, однако вокруг бактериальной клетки создаются высокие концентрации бактерицидных веществ α -гранул и активных форм кислорода. В результате активации и агрегации тромбоцитов вокруг бактерий формируется тромб, в котором микробы изолируются и уничтожаются [20]. Данные процессы

могут объяснять повышенное потребление тромбоцитов и, следовательно, более низкое их содержание в периферической крови в случае бактериального воспаления.

Статистически значимых различий тромбоцитарных индексов (MPV, PDW, P-LCR) в зависимости от этиологии ВП не обнаружено. Отмеченное нами во всех сравниваемых группах достоверное нарастание PLT к моменту выписки из стационара может отражать активацию тромбопоэза при остром воспалении. Прирост тромбоцитов в течение инфекционного заболевания отражается показателем Δ PLT (разница между количеством тромбоцитов при выписке и при поступлении). Достоверной разницы между Δ PLT в зависимости от этиологии ВП обнаружено не было. Имеет место тенденция к меньшему приросту содержания тромбоцитов при микоплазменной ВП. Накоплены данные о влиянии микоплазменной инфекции на гематологические показатели с развитием гемолитической анемии, тромбоцитопении, иммунной тромбоцитопенической пурпуры и гемофагоцитоза [21]. Описаны несколько патофизиологических механизмов образования антитромбоцитарных антител при инфекции *M. pneumoniae* — молекулярная мимикрия, формирование иммунных комплексов и прямое связывание микоплазм с тромбоцитами. Это приводит к агрегации тромбоцитов и их удалению иммунной системой [22]. Данные

Таблица 2

Значения содержания тромбоцитов и тромбоцитарных индексов в зависимости от предполагаемой этиологии внебольничной пневмонии (Me/Q1–Q3)

Показатель гемограммы	Вирусные ВП n = 17	Бактериальные ВП n = 17	Микоплазменные ВП n = 9	Другие ВП n = 22	Все больные n = 65
PLT пост. (тыс./мкл)	296 (221 – 390)	241 (224 – 324)	292 (259 – 307)	279 (191 – 318)	270 (219 – 332)
MPV пост. (фл)	9,3 (8,7 – 9,5)	9,2 (8,9 – 9,5)	9,3 (8,7 – 9,6)	9,0 (8,6 – 9,9)	9,2 (8,7 – 9,6)
PDW пост. (фл)	10,5 (9,9 – 12,1)	10,7 (10,0 – 11,2)	11,0 (10,8 – 11,6)	10,4 (9,5 – 12,0)	10,7 (9,8 – 11,7)
P-LCR пост. (%)	19,3 (15,5 – 21,9)	18,3 (17,5 – 20,9)	19,6 (16,8 – 22,4)	17,5 (14,2 – 24,5)	18,3 (15,6 – 22,4)
MPR пост.	0,028 (0,023 – 0,039)	0,037 (0,028 – 0,042)	0,032 (0,028 – 0,036)	0,033 (0,028 – 0,050)	0,035 (0,026 – 0,042)
PLT вып. (тыс./мкл)	420 (345 – 492)*	353 (290 – 424)*	424 (347 – 443)*	400 (316 – 488)*	400 (316 – 487)*
MPV вып. (фл)	9,6 (8,7 – 10,0)	9,0 (8,7 – 9,3)	8,7 (8,3 – 9,1)	8,8 (8,5 – 10,0)	9,0 (8,5 – 9,8)
PDW вып. (фл)	11,2 (10,3 – 12,2)	10,6 (9,8 – 11,4)	10,3 (10,0 – 10,5)	10,4 (9,8 – 11,8)	10,5 (9,8 – 11,6)
P-LCR вып. (%)	19,8 (15,6 – 25,2)	18,7 (15,9 – 20,0)	15,7 (13,6 – 18,3)	14,8 (13,2 – 22,8)	17,7 (13,9 – 22,0)
Δ PLT (тыс./мкл)	114 (30 – 193)	105 (58 – 133)	80 (57 – 137)	124 (64 – 242)	114 (54 – 193)
Δ MPV (фл)	0,2 (–0,3 – 0,5)	–0,3 (–0,5 – 0,1)	–0,7 (–0,7 – (–0,5))	–0,1 (–0,4 – 0,5)	–0,2 (–0,5 – 0,3)
Δ PDW (фл)	0,1 (–0,7 – 0,5)	–0,3 (–0,8 – 0,1)	–0,9 (–1,2 – (–0,2))	0,1 (–0,4 – 0,5)	–0,1 (–0,7 – 0,4)
Δ P-LCR (%)	0,5 (–2,8 – 3,0)	–1,6 (–3,4 – 1,6)	–4,3 (–4,7 – (–3,6))	–0,9 (–3,5 – 1,1)	–1,3 (–4,3 – 1,7)

* $p < 0,05$ (при сравнении PLT при выписке с PLT при поступлении в стационар в каждой группе с учетом этиологии).

особенности могут влиять на меньший прирост тромбоцитов в ходе микоплазменной ВП.

Этиология ВП не влияла на изменение (Δ) PLT, тромбоцитарных индексов в ходе лечения. Можно отметить общую тенденцию к некоторому снижению MPV, PDW, P-LCR у больных всех групп в динамике. Данный феномен может отражать стихание общего воспаления в организме и возвращение функциональной активности тромбоцитов в исходное состояние, поскольку увеличение среднего объема тромбоцитов (MPV) и степени их анизоцитоза (PDW), наблюдаемое при накоплении плотных гранул и повышении доли молодых тромбоцитов в кровотоке, являются маркерами активации тромбоцитов [23].

Распределение всех случаев ВП в зависимости от количественной оценки тяжести заболевания (критерии оценки см. выше) представлено в таблице 3.

Статистически значимой разницы между тяжестью ВП в зависимости от ее вероятной этиологии не выявлено. Не обнаружены различия между содержанием тромбоцитов, тромбоцитарными индексами в зависимости от степени тяжести ВП. Корреляционный анализ для оценки силы линейной связи между тяжестью ВП и содержанием тромбоцитов, тромбоцитарными индексами при анализе всей выборки ($n=65$) показал отсутствие статистически значимых корреляций. При оценке аналогичных корреляций в зависимости от вероятной этиологии ВП (группы 1–4) обнаружена умеренная обратная взаимосвязь PLT вып. с балльной оценкой тяжести при вирусных ($r = -0,36$, $p < 0,05$) и микоплазменных ($r = -0,6$, $p < 0,05$) пневмониях, т.е. большее количество тромбоцитов при выписке ассоциировано с менее тяжелым течением заболевания. Способность макроорганизма создать к моменту реконвалесценции достаточные и близкие к верхней границе нормы уровни тромбоцитов, вероятно, отображают не нарушенную инфекционным процессом функциональную активность защитных механизмов, в том числе красного кост-

ного мозга. В 4 группе исследования выявлены умеренные обратные корреляции между Δ MPV, Δ P-LCR и тяжестью ВП в баллах ($r = -0,34$, $p < 0,05$ и $r = -0,31$, $p < 0,05$ соответственно). Описанные взаимосвязи противоречат данным литературы о прямой значимой корреляции тяжести ВП со значениями PDW пост., MPV пост., Δ MPV и MPR. Это может быть обусловлено несколькими причинами. Возможно, нами была проанализирована выборка недостаточного объема. Выбранная шкала для оценки тяжести ВП могла не обладать должными дискриминацией и калибровкой на данной выборке (учитывая то, что шкала mRISC была разработана на популяции детей Южной Африки, а также некоторые принятые отклонения от системы оценки в настоящей работе). Также следует отметить часто имеющую место противоречивость выводов авторов научных публикаций о динамике количества кровяных пластинок и тромбоцитарных индексов при инфекционных заболеваниях, что требует дальнейших исследований.

Изучены корреляции PLT и тромбоцитарных индексов с маркерами бактериального/вирусного процесса (WBC, ANC, ABC, ESR, CRP). Уровень тромбоцитов при поступлении в стационар прямо пропорционален уровню лейкоцитов ($r = 0,45$) и абсолютному содержанию нейтрофилов ($r = 0,4$), причем наибольшая сила связи отмечена в группах вирусных ($r = 0,68$) и бактериальных ВП ($r = 0,6$). Это наглядно отражает важную адаптивную функцию тромбоцитарного звена при остром инфекционном процессе, а также тесное взаимодействие тромбоцитов с врожденным клеточным иммунитетом. Отношение MPV/PLT, напротив, обратно пропорционально WBC ($r = -0,39$), ANC ($r = -0,34$), особенно в группе вирусных ВП ($r = -0,55$, $r = -0,49$ соответственно); учитывая отсутствие значимых корреляций MPV с WBC, ANC, данный факт может отражать прямую связь PLT с WBC и ANC.

Выявлены общие закономерности корреляции абсолютного прироста тромбоцитарных индексов в течение заболевания с уровнем лейкоцитов

Таблица 3

Балльная оценка тяжести внебольничной пневмонии по модифицированной шкале mRISC

Количество баллов	Всего детей	%	Мальчики/ девочки	Вир. ВП (n)	Бакт. ВП (n)	Микопл. ВП (n)	Другие ВП (n)
«-2»	2	3	1/1	1	0	0	1
«-1»	8	12	3/5	1	3	1	3
«0»	24	37	17/7	6	3	6	9
«1»	2	31	9/11	5	7	2	6
«2»	5	8	2/3	1	3	0	1
«3»	6	9	3/3	3	1	0	2
Ме/Q1-Q3 баллов тяжести ВП	0 (0–1)	—	—	1 (0–1)	1 (0–1)	0 (0–0)	0 (0–1)

и нейтрофилов при поступлении. Так, больший прирост MPV, PDW, P-LCR к моменту выписки из стационара (т. е. большая активация тромбоцитарного звена) ассоциируется с меньшими значениями ANC и ABC при поступлении, что особенно характерно для бактериальных ВП. Патологические механизмы этого наблюдения неясны и требуют дальнейшего изучения; возможно, оно отражает взаиморегуляцию тромбоцитов и лейкоцитов в ходе иммунного ответа на патоген.

В группе микоплазменных ВП выявлен ряд особенностей. Тромбоцитарные индексы MPV, PDW, P-LCR при поступлении в стационар обратно пропорциональны уровню лейкоцитов ($r = -0,69$, $r = -0,8$, $r = -0,76$ соответственно). Это может говорить о меньшей активации тромбоцитов (образование секреторных гранул, изменение формы с дисковидной на сферическую, образование псевдоподий для увеличения площади тромбоцита, усиление тромбопоэза с выбросом в кровоток «молодых» форм тромбоцитов [23]) при микоплазменной инфекции. Установленных причин данного феномена нет, в литературе имеются лишь отдельные клинические наблюдения по развитию тромбоцитопении при инфекции *M. pneumoniae*. Возможно, это связано с описанными выше механизмами — молекулярной мимикрией и образованием иммунных комплексов с участием тромбоцитов [21, 22, 24]. Количество палочкоядерных форм нейтрофилов при микоплазменной ВП прямо пропорционально содержанию тромбоцитов при поступлении ($r = 0,68$), а также приросту тромбоцитов в ходе лечения ($r = 0,81$), что может отражать параллелизм активации тромбопоэза и гранулоцитопоэза при заболевании. Выявлена сильная обратная корреляция ESR с P-LCR пост. ($r = -0,7$), MPV пост. ($r = -0,75$), PLT вып. ($r = -0,68$), MPV вып. ($r = -0,73$), P-LCR вып. ($r = -0,68$) при микоплазменных ВП. Клиническое значение данных явлений сомнительно, поскольку ESR является крайне неспецифическим биомаркером воспаления; также повышение доли крупных тромбоцитов и среднего объема тромбоцита закономерно приводит к повышению вязкости крови и снижению ESR.

Не было выявлено ни одной статистически значимой корреляции PLT, тромбоцитарных индексов с уровнем CRP сыворотки. Имеющиеся в литературе обнадеживающие сообщения о прямой взаимосвязи MPV с CRP [8] в нашем исследовании не подтвердились. Это не позволяет рассматривать уровень тромбоцитов и тромбоцитарные индексы как надежные биомаркеры бактериального/вирусного воспаления. CRP остается важным и доступным показателем бактериального процесса, несмотря на противоречивость данных различных авторов по интерпретации данного параметра; в крупном метаанализе (R.G. Flood

et al., 2008) концентрации CRP $> 35 - 60$ мг/л были признаны надежным маркером бактериального воспаления.

Заключение

Изучены показатели тромбоцитарного звена гемостаза у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от ее этиологии и степени тяжести. Показано участие тромбоцитов в иммунной защите и их тесное взаимодействие с лейкоцитами в ходе респираторных инфекций. Не обнаружено значимых различий показателей тромбоцитов, тромбоцитарных индексов в зависимости от этиологии и тяжести ВП у детей, что не позволяет надежно использовать данные параметры для принятия решений в клинической практике. Выявлены умеренные прямые взаимосвязи содержания тромбоцитов при поступлении с абсолютными количествами лейкоцитов и нейтрофилов. Микоплазменные ВП имеют ряд особенностей: MPV, PDW, P-LCR при госпитализации обратно пропорциональны уровню лейкоцитов, а уровень тромбоцитов при поступлении прямо пропорционален количеству палочкоядерных форм нейтрофилов; это может отражать специфическое влияние *M. pneumoniae* на гемопоэз и систему иммунитета. Мы не обнаружили значимых корреляций PLT и тромбоцитарных индексов с концентрацией CRP сыворотки — относительно надежного и доступного биомаркера бактериального воспаления.

Литература

1. Murphy S, Thomson L. NICE community-acquired pneumonia guideline review. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2021 Oct;106(5):296-8.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. — 256 с.
3. Principi N, Esposito S. Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia. Int J Mol Sci. 2017 Feb;18(2):447-9.
4. Aydemir H, Piskin N, Akduman D, et al. Platelet and mean platelet volume kinetics in adult patients with sepsis. Platelets. 2015 Jun;26(4):331-5.
5. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, et al. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? Pediatrics. 2003 Jun;111(6 Pt 1):1411-5.
6. Icli A, Tayyar S, Varol E, et al. Mean platelet volume is increased in infective endocarditis and decreases after treatment. Med Princ Pract. 2013 Dec;22(3):270-3.
7. Catal F, Bavbek N, Bayrak O, et al. Platelet parameters in children with upper urinary tract infection: is there a specific response? Ren Fail. 2008 Jul;30(4):377-81.
8. Lee IR, Shin JI, Park SJ, et al. Mean platelet volume in young children with urinary tract infection. Sci Rep. 2015 Dec;5:18072.
9. Albayrak Y, Albayrak A, Albayrak F, et al. Mean platelet volume: a new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis. Clin Appl Thromb Hemost. 2011 Aug;17(4):362-6.

10. Tanju C, Ekrem G, Berksoy EA, et al. Mean platelet volume as a negative marker of inflammation in children with rotavirus gastroenteritis. *Iran J Pediatr*. 2014 Oct;24(5):617-22.
11. Серебряная, Н.Б. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток / Н.Б. Серебряная [и др.] // Медицинская иммунология. — 2018. — Т. 20, № 6. — С. 785 — 796.
12. Farghly S, Abd-Elkader R, El Zohne RA, et al. Mean platelet volume change (Δ MPV) and red blood cell distribution width (RDW) as promising markers of community-acquired pneumonia (CAP) outcome. *Egypt J Bronchol*. 2020 Aug;14(1):23.
13. Cho J, Lee S, Uh Y, et al. Usefulness of mean platelet volume to platelet count ratio for predicting the risk of mortality in community-acquired pneumonia. *Arch Med Sci*. 2020 Jan;16(6):1327-35.
14. Gorelik O, Tzur I, Barchel D, et al. A rise in mean platelet volume during hospitalization for community-acquired pneumonia predicts poor prognosis: a retrospective observational cohort study. *BMC Pulm Med*. 2017 Oct;17(1):137.
15. Karadag-Oncel E, Ozsurekci Y, Kara A, et al. The value of mean platelet volume in the determination of community acquired pneumonia in children. *Ital J Pediatr*. 2013 Mar;39:16.
16. Lilisari M, Nataprawira H, Gurnida D. Serum interleukin-6 and mean platelet volume in pediatric pneumonia. PI [Internet]. 2016 May [cited 2021 Sep 25];56(1):57-1. Available from: <https://paediatricaindonesiana.org/index.php/paediatrica-indonesiana/article/view/80>
17. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации / Российское респираторное общество. Межрегиональное педиатрическое респираторное общество. Федерация педиатров стран СНГ. Московское общество детских врачей. — М.: Оригинал-макет, 2015. — 64 с.
18. World Health Organization (WHO). The management of acute respiratory infections in children: practical guidelines for outpatient care. Geneva: World Health Organization; c 1995. 88 p.
19. Emukule GO, McMorro M, Ulloa C, et al. Predicting mortality among hospitalized children with respiratory illness in Western Kenya, 2009 — 2012. *PLoS One*. 2014 Jan; 9(3):e92968.
20. Серебряная Н.Б. Роль тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций / Н.Б. Серебряная, П.П. Якуцени, Н.Н. Климко // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 4. — С. 5 — 13.
21. Kottayam R, Rozenberg G, Cohn RJ. Unusual haematologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Paediatr Child Health*. 2007 Jan;43(1-2):80-2.
22. Gouveia C, Evangelista V, Almeida R, et al. Immune Thrombocytopenia Associated with *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2018 Mar;5(3):000817.
23. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, et al. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010 Jan;14(1):28-32.
24. Aviner S, Miskin H, London D, et al. *Mycoplasma pneumoniae* Infection: A Possible Trigger for Immune Thrombocytopenia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2011 Mar;27(1):46-50.
25. Mosenifar Z. Viral Pneumonia [Internet]. University of California at Los Angeles [updated 2021 Mar 24; cited 2021 Sep 28]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/300455-overview>
26. Zheng SY, Xiao QY, Xie XH, et al. Association between secondary thrombocytosis and viral respiratory tract infections in children. *Sci Rep*. 2016 Mar;6:22964.
27. Lee FE, Walsh EE, Falsey AR, et al. Human infant respiratory syncytial virus (RSV)-specific type 1 and 2 cytokine responses ex vivo during primary RSV infection. *J Infect Dis*. 2007 Jun;195(12):1779-88.
28. Andan HH, Tas T, Dogan G, et al. Mean platelet volume as a diagnostic parameter of respiratory syncytial virus infection. *J Exp Clin Med*. 2021;38(3):277-82

References

1. Murphy S, Thomson L. NICE community-acquired pneumonia guideline review. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2021 Oct;106(5):296-8.
2. Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population of the Russian Federation in 2020: State report. Moscow; 2021 (in Russian).
3. Principi N, Esposito S. Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb;18(2):447-9.
4. Aydemir H, Piskin N, Akduman D, et al. Platelet and mean platelet volume kinetics in adult patients with sepsis. *Platelets*. 2015 Jun;26(4):331-5.
5. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, et al. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 1):1411-5.
6. Icli A, Tayyar S, Varol E, et al. Mean platelet volume is increased in infective endocarditis and decreases after treatment. *Med Princ Pract*. 2013 Dec;22(3):270-3.
7. Catal F, Bavbek N, Bayrak O, et al. Platelet parameters in children with upper urinary tract infection: is there a specific response? *Ren Fail*. 2008 Jul;30(4):377-81.
8. Lee IR, Shin JI, Park SJ, et al. Mean platelet volume in young children with urinary tract infection. *Sci Rep*. 2015 Dec;5:18072.
9. Albayrak Y, Albayrak A, Albayrak F, et al. Mean platelet volume: a new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011 Aug;17(4):362-6.
10. Tanju C, Ekrem G, Berksoy EA, et al. Mean platelet volume as a negative marker of inflammation in children with rotavirus gastroenteritis. *Iran J Pediatr*. 2014 Oct;24(5):617-22.
11. Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. *Meditinskaya immunologiya*. 2018; 20(6): 785-96 (in Russian).
12. Farghly S, Abd-Elkader R, El Zohne RA, et al. Mean platelet volume change (Δ MPV) and red blood cell distribution width (RDW) as promising markers of community-acquired pneumonia (CAP) outcome. *Egypt J Bronchol*. 2020 Aug;14(1):23.
13. Cho J, Lee S, Uh Y, et al. Usefulness of mean platelet volume to platelet count ratio for predicting the risk of mortality in community-acquired pneumonia. *Arch Med Sci*. 2020 Jan;16(6):1327-35.
14. Gorelik O, Tzur I, Barchel D, et al. A rise in mean platelet volume during hospitalization for community-acquired pneumonia predicts poor prognosis: a retrospective observational cohort study. *BMC Pulm Med*. 2017 Oct;17(1):137.
15. Karadag-Oncel E, Ozsurekci Y, Kara A, et al. The value of mean platelet volume in the determination of community acquired pneumonia in children. *Ital J Pediatr*. 2013 Mar;39:16.
16. Lilisari M, Nataprawira H, Gurnida D. Serum interleukin-6 and mean platelet volume in pediatric pneumonia. PI [Internet]. 2016 May [cited 2021 Sep 25];56(1):57-1. Available from: <https://paediatricaindonesiana.org/index.php/paediatrica-indonesiana/article/view/80>
17. Renshaw AA, Drago B, Toraya N, et al. Respiratory syncytial virus infection is strongly correlated with decreased mean platelet volume. *Int J Infect Dis*. 2013 Sep;17(9):e678-80.
18. World Health Organization (WHO). The management of acute respiratory infections in children: practical guidelines for outpatient care. Geneva: World Health Organization; c 1995. 88 p.

19. Emukule GO, McMorro M, Ulloa C, et al. Predicting mortality among hospitalized children with respiratory illness in Western Kenya, 2009 – 2012. PLoS One. 2014 Jan; 9(3):e92968.
20. Serebryanaya N.B., Yakutseni P.P., Klimko N.N. Zhurnal infektologii. 2017; 9(4): 5 – 13 (in Russian).
21. Kottayam R, Rozenberg G, Cohn RJ. Unusual haematologic manifestations of Mycoplasma pneumoniae infection. J Paediatr Child Health. 2007 Jan;43(1-2):80-2.
22. Gouveia C, Evangelista V, Almeida R, et al. Immune Thrombocytopenia Associated with Mycoplasma pneumoniae Infection. Eur J Case Rep Intern Med. 2018 Mar;5(3):000817.
23. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, et al. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. Hippokratia. 2010 Jan;14(1):28-32.
24. Aviner S, Miskin H, London D, et al. Mycoplasma pneumoniae Infection: A Possible Trigger for Immune Thrombocytopenia. Indian J Hematol Blood Transfus. 2011 Mar;27(1):46-50.
25. Mosenifar Z. Viral Pneumonia [Internet]. University of California at Los Angeles [up-dated 2021 Mar 24; cited 2021 Sep 28]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/300455-overview>
26. Zheng SY, Xiao QY, Xie XH, et al. Association between secondary thrombocytosis and viral respiratory tract infections in children. Sci Rep. 2016 Mar;6:22964.
27. Lee FE, Walsh EE, Falsey AR, et al. Human infant respiratory syncytial virus (RSV)-specific type 1 and 2 cytokine responses ex vivo during primary RSV infection. J Infect Dis. 2007 Jun;195(12):1779-88.
28. Andan HH, Tas T, Dogan G, et al. Mean platelet volume as a diagnostic parameter of respiratory syncytial virus infection. J Exp Clin Med. 2021;38(3):277-82

Авторский коллектив:

Козырев Евгений Александрович — аспирант научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-911-260-23-88, e-mail: kozyrev_zhenya@mail.ru

Бабаченко Ирина Владимировна — заведующий научно-исследовательским отделом капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Орлов Александр Владимирович — заведующий инфекционно-боксированным отделением № 3 Детской городской больницы Святой Ольги; доцент кафедры педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)246-09-42, e-mail: orlovcf@yandex.ru

Алексеева Лидия Аркадьевна — заведующий научно-исследовательским отделом клинической и лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н.; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru

Орлова Елизавета Денисовна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-964-335-07-75, e-mail: 3x3.9@mail.ru