



## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНОЙ И БАКТЕРИАЛЬНОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИОННОЙ МОДЕЛИ

Е.А. Козырев<sup>1</sup>, С.Г. Григорьев<sup>1,2,3</sup>, И.В. Бабаченко<sup>1,2</sup>, А.В. Орлов<sup>4</sup>, Э.А. Мартенс<sup>1,4</sup>,  
Е.В. Никитина<sup>1</sup>, Е.В. Александрова<sup>1</sup>, Н.В. Марченко<sup>1</sup>, Д.Ю. Новокшонов<sup>1</sup>, Е.Д. Орлова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

### Differential diagnosis of viral and bacterial community-acquired pneumonia in children using logistic regression

E.A. Kozuyev<sup>1</sup>, S.G. Grigor'ev<sup>1,2,3</sup>, I.V. Babachenko<sup>1,2</sup>, A.V. Orlov<sup>4</sup>, E.A. Martens<sup>1,4</sup>, E.V. Nikitina<sup>1</sup>, E.V. Aleksandrova<sup>1</sup>, N.V. Marchenko<sup>1</sup>, D.Yu. Novokshonov<sup>1</sup>, E.D. Orlova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

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

#### Резюме

**Цель:** разработать логистическую регрессионную модель ранней дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной внебольничной пневмонии у детей.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование клинико-лабораторных особенностей внебольничной пневмонии у 130 детей. Для этиологической верификации использовался алгоритм с применением бактериологического, молекулярно-генетического, серологического методов диагностики (материал – отделяемое из носоглотки, кровь). Выделено две этиологические группы внебольничной пневмонии: вирусная (n=76), бактериальная (n=44). Для создания модели дифференциальной диагностики применялся метод бинарной логистической регрессии. В качестве потенциальных предикторов этиологии внебольничной пневмонии в обучающую матрицу вошли анамнестические, клинические, лабораторные (клинический анализ крови), инструментальные (рентгенограмма органов грудной клетки) данные. Качество построенной регрессионной модели оценивалось на тестовой выборке из 42 детей с внебольничной пневмонией.

**Результаты.** Построена статистически значимая (p<0,001) регрессионная модель, которая имеет вид:  $y = \exp(2,04 - 2,87 \times X1 + 2,2 \times X2 + 0,13 \times X3 + 0,12 \times X4 - 0,44 \times X5) / (1 + \exp(2,04 - 2,87 \times X1 + 2,2 \times X2 + 0,13 \times X3 + 0,12 \times X4 - 0,44 \times X5))$ , где y – вероятность бактериальной внебольничной пневмонии у детей, X1 – бронхообструктивный синдром (нет – 0, есть – 1), X2 – возраст (<4,5 лет – 0, ≥4,5 лет – 1), X3 – абсолютное количество нейтрофилов (ANC, \*10<sup>9</sup> клеток/л), X4 – относительное количество палочкоядерных нейтрофилов (Band, %), X5 – ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW, %).

#### Abstract

**Purpose:** to develop a logistic regression model for early differential diagnosis of viral and bacterial community-acquired pneumonia in children.

**Materials and methods.** A prospective study of the clinical and laboratory features of community-acquired pneumonia (CAP) was carried out in 130 children. A complex approach using bacteriological, molecular genetic, serological diagnostic methods (material – nasopharyngeal swabs, pleural effusion, blood) was used to establish the etiology of CAP. Two etiological groups of CAP were distinguished: viral (n=76), bacterial (n=44). The binary logistic regression method was used to create a differential diagnosis model. Potential predictors of CAP etiology were anamnestic, clinical, laboratory (complete blood count), instrumental (chest x-ray) data. The quality of the constructed regression model was evaluated on a validation set of 42 children with CAP.

**Results.** A statistically significant (p<0.001) regression model was created, which looks like:  $y = \exp(2.04 - 2.87 \times X1 + 2.2 \times X2 + 0.13 \times X3 + 0.12 \times X4 - 0.44 \times X5) / (1 + \exp(2.04 - 2.87 \times X1 + 2.2 \times X2 + 0.13 \times X3 + 0.12 \times X4 - 0.44 \times X5))$ , where "y" is the probability of bacterial CAP in children, X1 – broncho-obstructive syndrome (BOS; no – 0, yes – 1), X2 – age (<4.5 years – 0, ≥4.5 years – 1), X3 – absolute neutrophil count (ANC, \*10<sup>9</sup> cells/l), X4 – relative band count (Band, %), X5 – platelet distribution width (PDW, %). At y≥0.31, bacterial CAP is diagnosed with sensitivity of 81.8% and specificity of 81.6%, at y<0.31 viral CAP is diagnosed. Proposed predictors are widely available in clinical practice, which makes it possible to apply the method in outpatient and inpatient settings. The regression model confirmed the high classificatory ability using cross-validation.

При  $y \geq 0,31$  диагностируется бактериальная внебольничная пневмония с чувствительностью 81,8 %, специфичностью 81,6 %; при  $y < 0,31$  — вирусная внебольничная пневмония. Используемые предикторы являются широкодоступными в клинической практике, что обуславливает возможность применения способа в поликлиниках и приемных отделениях стационаров. В кросс-проверке регрессионная модель подтвердила высокую классификационную способность.

**Заключение.** Регрессионная модель, разработанная на основе комплекса клинических (возраст, БОС) и лабораторных признаков (ANC, Band, PDW), обладая высокой статистической значимостью ( $p < 0,001$ ) и достаточной диагностической способностью (84,2 %), может применяться для ранней дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной внебольничной пневмонии у детей на различных уровнях оказания помощи.

**Ключевые слова:** этиология пневмонии, дети, дифференциальная диагностика, бинарная логистическая регрессия.

## Введение

Внебольничная пневмония (ВП) является основной инфекционной причиной смертности детей во всем мире. Ежегодно на долю ВП приходится более 138 млн новых случаев заболевания и почти 1 млн летальных исходов, наблюдающихся преимущественно в возрастной когорте детей младше 5 лет [1]. В Российской Федерации в 2019 г. заболеваемость внебольничной пневмонией составила 518,9/100 тыс. населения, при этом в педиатрической популяции она была почти в 2 раза больше — 977,5/100 тыс. детей. Пандемия новой коронавирусной инфекции подчеркнула актуальность проблемы ВП. Отмечен рост показателей заболеваемости (2020 г. — 1856,2/100 тыс., 2021 г. — 1148,43/100 тыс.) с наибольшими значениями у детей раннего возраста (2020 г. — 1075,85/100 тыс. у детей до 1 года, 2021 г. — 1337,49/100 тыс. у детей в возрасте 1 — 2 лет).

Изменилась этиологическая структура внебольничной пневмонии за счет возрастания доли вирусных ВП, которые в 2021 г. внесли наибольший вклад в этиологическую структуру лабораторно подтвержденных случаев ВП [2, 3]. Поскольку пневмония является острым инфекционным заболеванием, знание этиологии является принципиально важным для эффективной терапии и профилактики. Основными возбудителями ВП у детей являются бактерии и вирусы; последние могут обуславливать до 80% всех случаев ВП у детей до 5 лет [4]. Дифференциальная диагностика вирусной и бактериальной ВП затруднена в связи с инвазивностью получения биоматериала из нижних дыхательных путей и сложностью оценки патогенетической значимости выделенных патогенов. Имеющиеся в клинической практике лаборатор-

**Conclusion.** The regression model based on a complex of clinical (age, BOS) and laboratory signs (ANC, Band, PDW) has high statistical significance ( $p < 0.001$ ) and excellent diagnostic ability (84.2 %) and can be used for early differential diagnosis viral and bacterial pediatric CAP in different health care settings.

**Key words:** etiology, pediatric pneumonia, differential diagnosis, binary logistic regression.

ные и инструментальные методы диагностики не позволяют надежно дифференцировать этиологию ВП у детей, что приводит к чрезмерному использованию антибиотиков при вирусной пневмонии и способствует развитию антибиотикорезистентности. В то же время регулярно выявляются случаи поздней диагностики бактериальной ВП, которые ассоциированы с высоким риском развития осложнений [1, 5, 6]. Большинство описанных в литературе прогностических моделей по дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной этиологии ВП имеют ряд недостатков: возрастные ограничения в использовании метода [7], недостаточные показатели диагностической ценности [8] или использование в качестве предикторов дорогостоящих и малодоступных лабораторных биомаркеров [9, 10], что препятствует внедрению данных моделей в клиническую практику. В связи с этим представляется актуальной разработка простого и доступного для широкого применения способа дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной ВП у детей.

Известны различные методы многомерного статистического анализа, которые позволяют моделировать сложные медицинские системы и проводить математически обоснованный количественный анализ согласно принципам доказательной медицины. Одним из современных методов для решения задач классификации в случае дихотомического характера показателя-отклика и оценки степени влияния на него показателей-предикторов является бинарная логистическая регрессия [11]. Подход на основе логистических моделей обладает преимуществами по сравнению с широко используемым дискриминантным анализом. Логистическая регрессия менее требовательна к необходимости нормального распределения

независимых переменных и отсутствия между ними сильных корреляций (коллинеарность), что позволяет более широко использовать ее в биомедицинских исследованиях [12]. Важное преимущество логистической регрессии заключается в возможности преобразования регрессионного коэффициента ( $B_i$ ) в отношение шансов ( $\text{Exp}(B_i)$ ), которое количественно показывает, как конкретный предиктор изменяет шансы наступления одного из двух заданных состояний показателя-отклика; в медицине это позволяет выявлять значимые факторы риска заболевания и прогнозировать его исход [13]. Для повышения дискриминационной способности построенной логистической модели дополнительно возможно применение ROC-анализа, который позволяет выбрать точку отсечения (порог) в значениях бинарной логистической функции с оптимальным соотношением чувствительности ( $Se$ ) и специфичности ( $Sp$ ), а также оценить качество модели по значению AUC (площадь под кривой ROC) [14].

**Цель исследования** — разработать логистическую регрессионную модель ранней дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной ВП у детей с использованием широкодоступных в клинической практике клинико-лабораторных показателей.

**Материалы и методы исследования**

На базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) и Детской городской больницы Святой Ольги в период с 01.01.2021 г. по 28.06.2022 г. было проведено проспективное, открытое, наблюдательное, многоцентровое исследование клинико-этиологических особенностей внебольничной пневмонии у детей. Проведено клиническое наблюдение 130 детей в возрасте от 1 мес. до 17 лет 11 мес. с рентгено-

логически подтвержденной ВП и длительностью антибактериальной терапии на момент поступления в стационар менее 48 ч. При поступлении пациента в стационар проводились: сбор анамнеза, физикальный осмотр, термометрия, пульсоксиметрия, клинический анализ крови (гематологический анализатор Sysmex XP-300, Япония) с подсчетом лейкоцитарной формулы, определение уровня С-реактивного белка (CRP) сыворотки (анализатор Taurus, Instrumentation Laboratory, Италия; реагенты фирмы «Вектор-Бест», Россия и BioSystems, Испания), рентгенография органов грудной клетки (ОГК) в 2 проекциях. Комплексное микробиологическое обследование включало: бактериологическое исследование мазков из носоглотки на флору; идентификацию в носоглотке ДНК *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*, РНК вирусов гриппа А (H1N1, H2N3), гриппа В, респираторно-синцитиальных вирусов (RSV), вирусов парагриппа (HPIV) 1 – 4 типов, метапневмовирусов (HMPV), сезонных коронавирусов (CoV), риновирусов (RV), ДНК аденовирусов (AdV) и бокавирусов (BoV) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); исследование крови на ДНК *S. pneumoniae* методом ПЦР; серологическую диагностику *M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae* (определение в сыворотке крови специфических антител класса IgM).

Все случаи ВП были разделены на бактериальные ( $n=44$ ), вирусные ( $n=42$ ), атипичные бактериальные ( $n=10$ ) и неуточненные ( $n=34$ ) в соответствии с алгоритмом этиологической диагностики, предложенным S.A. Rhedin et al. (2019) [15], с некоторыми модификациями (рис. 1).

Для создания математической модели дифференциальной диагностики была проведена дальнейшая классификация пациентов с выделением 2 групп, принципиальным различием между которыми являлась необходимость незамедлитель-



Рис. 1. Алгоритм этиологической диагностики ВП по S.A. Rhedin et al. (2019) с модификациями

ной антибактериальной терапии. В первую группу вошли дети с бактериальной ВП ( $n = 44$ ), которым требовалось незамедлительное назначение антибиотика. Вторую группу вирусной пневмонии составили 76 детей, которые, согласно алгоритму, переносили ВП вирусной ( $n = 42$ ) или неуточненной ( $n = 34$ ) этиологии. Предпосылками к объединению данных этиологических групп являлись отсутствие между ними статистически значимых различий всех изучаемых клинико-лабораторных показателей (возраста, пола, частоты регистрации определенных симптомов и синдромов, показателей гемограммы, CRP сыворотки и др.), а также возможность выжидательной терапевтической тактики в течение суток без назначения антибиотика до получения результатов расширенного лабораторного обследования. Атипичные ВП составили малую долю ( $n = 10$ , 7,7%) в структуре ВП у детей и не учитывались при построении прогностической модели.

Для создания модели дифференциальной диагностики применялся метод бинарной логистической регрессии с использованием аналитического программного обеспечения IBM SPSS Statistics (версия 20.0) для Windows. В качестве переменной отклика рассматривалась бинарная переменная, где 0 – вирусная этиология ВП (отрицательное событие), 1 – бактериальная ВП (положительное событие). В качестве потенциальных предикторов этиологии ВП в исходную обучающую матрицу было включено 68 признаков. Из анамнестических данных анализировались пол, возраст, длительность заболевания, кашель и лихорадка на момент госпитализации, наличие ринореи, одышки, «двухволновой» лихорадки, вакцинации против *S. pneumoniae*, *H. influenzae* типа b, гриппа, фенотип кашля (влажный, сухой) и наличие сопутствующих заболеваний. При физикальном обследовании оценивались температура тела, показатель сатурации крови ( $SpO_2$ ), наличие синдромов ринита, бронхиальной обструкции (БОС), дыхательной недостаточности (ДН), аускультативного и перкуторного синдрома локальных изменений в легких и др. Категориальными являлись переменные «Тип дыхания» (везикулярное/жесткое/ослабленное/бронхиальное) и «дополнительные патологические шумы» (крепитация/влажные мелко-/среднепузырчатые/сухие жужжащие и другие хрипы), которые программой IBM SPSS Statistics автоматически были преобразованы в несколько дихотомических признаков (тип контрастирования «Отклонения»). БОС диагностировался при наличии возраст-зависимого тахипноэ с экспираторной одышкой и выслушивании жесткого дыхания с удлинненным выдохом и/или двусторонних сухих свистящих, жужжащих хрипов. Некоторые количественные переменные были дополнительно

преобразованы в порядковые в соответствии с их логическим значением. Так, учитывая возрастание доли бактериальных ВП у детей старше 3 лет, возрастная фактор анализировался с различными пороговыми значениями – 2,5 / 3 / 3,5 / 4 / 4,5 / 5 лет; возраст пациента < данных значений обозначался как «0»,  $\geq$  данных значений – как «1». Гематологические данные включали автоматизированные показатели клинического анализа крови (количество лейкоцитов (WBC), тромбоцитов (PLT), средний объем тромбоцитов (MPV), ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW), коэффициент крупных тромбоцитов (P-LCR), скорость оседания эритроцитов (ESR), абсолютные количества нейтрофилов (ANC) и лимфоцитов (ALC)) и данные лейкоцитарной формулы (Seg – сегментоядерные нейтрофилы, Band – палочкоядерные нейтрофилы, Eos – эозинофилы, Bas – базофилы, Lym – лимфоциты, Myel – миелоциты, Met – метамиелоциты, Plasm – плазматические клетки). CRP сыворотки не изучался в качестве ковариаты в прогностической модели, поскольку входил в исходный алгоритм этиологической диагностики ВП. Из инструментальных данных в анализ вошли: тип инфильтрации легочной ткани – альвеолярный, очаговый, интерстициальный (категориальная переменная); характер поражения легких (одно-, двустороннее); количество вовлеченных сегментов; наличие «затенения» плевральных синусов.

Построение логистической регрессионной модели осуществлялось методом пошагового включения предикторов на основании функции правдоподобия для выявления минимального набора предикторов, комплексная оценка которых обеспечивала наилучшую дискриминационную способность модели. На каждом шаге значение вероятности для включения в модель составляло 0,05, для исключения из модели – 0,1. Проверка статистической значимости модели осуществлялась при помощи критерия  $\chi^2$  – при значении  $p \leq 0,05$  нулевая гипотеза о незначимости модели отвергалась. Проверка значимости подобранных коэффициентов проводилась при помощи статистики Вальда. Качество приближения регрессионной модели описывалось функцией правдоподобия, мера определенности – по коэффициентам  $R^2$  Кокса и Шелла,  $R^2$  Нэйджелкерка. Общая оценка согласия модели производилась с использованием теста Хосмера – Лемешова. Диагностические показатели и прогностическая сила регрессионной модели оценивались с помощью построения ROC-кривой с оценкой AUC. При всех видах статистического анализа использовалось критическое значение уровня значимости  $p \leq 0,05$  [11, 12, 16].

Качество построенной регрессионной модели в осуществлении задачи классификации оценивалось в кросс-проверке на тестовой (контрольной)

выборке детей с ВП. В тестовое множество отобрали всех детей с рентгенологически подтвержденной внебольничной пневмонией ( $n = 42$ ), которые поступили в клинику ДНКЦИБ в период с января 2018 г. по январь 2020 г. При ретроспективном анализе медицинских карт создали электронную базу данных, включающую клинико-anamnestические и лабораторно-инструментальные данные каждого пациента. Для классификации ВП по этиологии применялся подход, аналогичный используемому при создании логистической регрессионной модели. В результате все случаи внебольничной пневмонии были классифицированы на 2 группы: бактериальная ВП ( $n = 10$ ) и вирусная ВП ( $n = 30$ ). Случаи атипичной бактериальной ВП ( $n = 2$ ) из анализа были исключены.

### Результаты исследования и обсуждение

На основании анализа клинико-лабораторных и инструментальных показателей пациентов обучающей выборки ( $n = 120$ ) была построена статистически значимая регрессионная модель дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной ВП у детей, которая имеет вид:

$$y = \frac{\exp(2,04 - 2,87 \times X_1 + 2,2 \times X_2 + 0,13 \times X_3 + 0,12 \times X_4 - 0,44 \times X_5)}{1 + \exp(2,04 - 2,87 \times X_1 + 2,2 \times X_2 + 0,13 \times X_3 + 0,12 \times X_4 - 0,44 \times X_5)}$$

где  $y$  – вероятность бактериальной ВП у детей,  $X_1$  – БОС (нет – 0, есть – 1),  $X_2$  – возраст (<4,5

лет – 0,  $\geq 4,5$  лет – 1),  $X_3$  – ANC ( $\times 10^9$  клеток/л),  $X_4$  – Band (%),  $X_5$  – PDW (%).

Процесс построения модели состоял из 5 этапов (шагов), на каждом из которых был отобран наиболее значимый предиктор, после чего анализ был остановлен. Добавление переменных на шестом и последующем шагах было избыточным и не улучшало качество модели. Введение независимых переменных в регрессионную модель осуществлялось в следующем порядке: ANC, возраст, БОС, Band, PDW. В результате классификационная способность регрессионной модели улучшилась на 15% – с 69,2% на первом шаге до 84,2% на заключительном этапе. Итоговая классификационная способность построенной модели представлена в таблице 1.

Представленная классификация исходов получена при пороговом значении  $y = 0,5$ , которое используется программой по умолчанию. Таким образом, при  $y > 0,5$  прогнозируется бактериальная этиология ВП с Se 77,3% (из 44 больных безошибочно определены 34), при  $y \leq 0,5$  – вирусная с Se 88,2% (из 76 больных безошибочно определены 67).

В таблице 2 представлена итоговая характеристика независимых переменных логистической регрессионной модели.

Регрессионные коэффициенты  $B_i$  необходимы для построения уравнения логистической регрес-

Таблица 1

Таблица классификации обучающей информации по модели

Группы наблюдения	% корректных прогнозов	Группы прогноза	
		Вирусная ВП	Бактериальная ВП
Вирусная ВП	88,2	67	9
Бактериальная ВП	77,3	10	34
Общий % корректных прогнозов: 84,2			

Таблица 2

Признаки, включенные в логистическую регрессионную модель дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной ВП у детей

№ п/п	Наименования и градации предикторов	Коды	Коэффициенты модели ( $B_i$ )	Статистические ошибки ( $S_i$ )	Критерии Вальда ( $W_i$ )	Уровень значимости ( $p$ )	Отношение шансов (95% ДИ*)
1	БОС: нет – 0; есть – 1.	X1	-2,87	0,86	11,06	0,001	0,57 (0,01 – 0,31)
2	Возраст: <4,5 лет – 0 $\geq 4,5$ лет – 1	X2	2,20	0,59	13,76	<0,001	9,01 (2,82 – 28,79)
3	ANC, $\times 10^9$ клеток/л	X3	0,13	0,05	7,86	0,005	1,14 (1,04 – 1,25)
4	Band, %	X4	0,12	0,04	8,38	0,004	1,12 (1,04 – 1,22)
5	PDW, %	X5	-0,44	0,18	5,55	0,019	0,65 (0,45 – 0,93)
6	Константа	–	2,04	2,02	1,01	0,03	

\* 95% доверительный интервал.

сии. Коэффициент  $\exp(B_i)$  или отношение шансов показывает, во сколько раз изменяются шансы возникновения положительного события (бактериальная ВП) при изменении значения соответствующего предиктора на единицу [12, 17]. Таким образом, наиболее значимым положительным предиктором бактериальной ВП являлся возраст пациента  $\geq 4,5$  лет – в этом случае вероятность бактериальной этиологии заболевания возрастала в 9 раз. В меньшей степени повышали вероятность бактериальной ВП количественные показатели ANC (в 1,14 раз) и Band (в 1,12 раз) при увеличении их значения на единицу. Оставшиеся ковариаты регрессионной модели – БОС и PDW – являлись отрицательными предикторами. Наличие БОС снижало вероятность бактериальной ВП в 1,75 (1/0,57) раза, что согласуется с литературными данными. В.К. Таточенко (2021) отмечает, что наличие БОС позволяет надежно исключить бактериальную ВП у детей [18]. Возрастание показателя PDW на единицу снижало вероятность бактериальной ВП в 1,54 (1/0,65) раза, что свидетельствует о различной роли тромбоцитов при ВП вирусной и бактериальной этиологии у детей. Впервые показана ассоциация степени анизоцитоза тромбоцитов (PDW) с этиологией ВП. Известно, что повышенные значения MPV, PDW и P-LCR являются маркерами активации тромбоцитов и ассоциированы с тяжелым течением пневмонии [19, 20], повышенным риском внутрибольничной смертности [21], однако имеются лишь единичные публикации по роли тромбоцитарных индексов при ВП различной этиологии. Так, А.А. Renshaw et al. (2013) показали, что респираторно-синцитиальная инфекция у детей (в том числе ВП) ассоциируется со снижением MPV [22]. Особенности функциональной активности тромбоцитов при инфекциях нижних дыхательных путей различной этиологии требуют дальнейшего изучения.

В таблице 3 представлены итоговые статистические характеристики дифференциально-диагностической модели бинарной логистической регрессии.

Качество приближения регрессионной модели оценивается с помощью функции подобия, мерой которой является отрицательное удвоенное значение логарифма данной функции (-2LL). Чем больше значение показателя, тем хуже модель пред-

сказывает имеющиеся данные. Интерпретация непосредственно показателя -2LL затруднительна, однако пошаговое снижение значения -2LL в процессе построения регрессионной модели отражает повышение ее предсказательной способности [12, 17]. При создании описываемой регрессионной модели -2LL снизился с 134,728 на 1-м шаге до 94,597 на 5-м шаге, т. е. добавление в модель 5 независимых переменных улучшило ее качество в 1,42 раза. Коэффициенты  $R^2$  Кокса и Шелла, Нэйджелкерка отражают долю дисперсии показателя отклика, которую можно объяснить с помощью модели логистической регрессии; более показательным считается показатель  $R^2$  Нэйджелкерка [12]. В настоящем примере введенные в модель предикторы обуславливают 56% вариабельности показателя-отклика, что является удовлетворительным показателем надежности для модели ранней дифференциальной диагностики этиологии ВП.

Важной характеристикой регрессионной модели является степень ее согласия с исходными данными зависимой переменной, т. е. различия между частотой наблюдаемых и предсказанных на основании регрессионной модели исходов. Для этого используется тест согласия Хосмера – Лемешова ( $H_0$ );  $p > 0,05$  свидетельствует о том, что значимые различия между наблюдаемыми и предсказанными значениями показателя-отклика отсутствуют, т.е. модель хорошо описывает реальные данные [12, 14]. В данном случае модель хорошо согласована с исходными данными (критерий Хосмера – Лемешова 9,489,  $p = 0,3 > 0,05$ ), что свидетельствует о ее приемлемом качестве.

Одним из условий применения метода логистической регрессии является отсутствие сильных корреляций (мультиколлинеарности с силой связи  $r > 0,7$ ) между отобранными предикторами [14]. Корреляционный анализ на заключительном этапе построения модели показал, что сила связи между предикторами не превышала 0,34. Это свидетельствует об отсутствии мультиколлинеарности между предикторами и подтверждает корректность проведенного логистического регрессионного анализа.

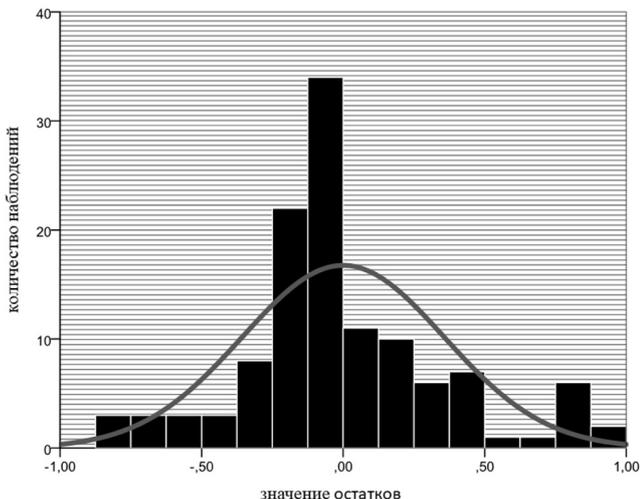
Дополнительно качество регрессионной модели определяет характеристика остатков – разницы между наблюдаемыми и предсказанными вероятностями зависимой переменной. Близкое к нор-

Таблица 3

**Статистические характеристики логистической регрессионной модели дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной ВП у детей**

-2 Log Правдоподобие (-2LL)	$R^2$ Кокса и Шелла	$R^2$ Нэйджелкерка	$\chi^2$	Уровень значимости (p)
94,597	0,409	0,559	63,12	0,000

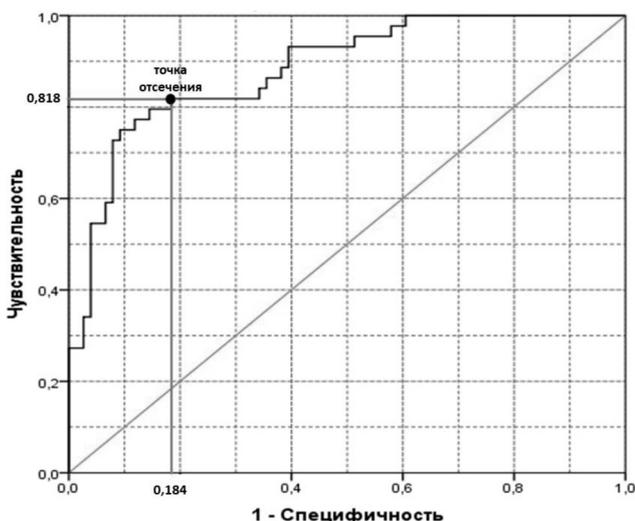
мальному распределению остатков свидетельствует об адекватности модели данным исследования [11]. Гистограмма остатков регрессионной модели с наложенной плотностью нормального распределения представлена на рисунке 2.



**Рис. 2.** Гистограмма остатков с наложенной плотностью нормального распределения (критерий Колмогорова – Смирнова 1,55,  $p = 0,052$ )

Графический анализ, а также расчет критерия Колмогорова – Смирнова (1,549,  $p = 0,052 > 0,05$ ) показывают близкое к нормальному распределению остатков – прогностическая модель адекватна и неплохо описывает данные.

Для более точного решения задачи классификации в выявлении случаев бактериальной ВП как наиболее прогностически неблагоприятных была построена ROC-кривая (рис. 3).



**Рис. 3.** ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели в идентификации случаев бактериальной ВП у детей

Критерием выбора оптимальной точки отсечения выступало требование минимальной величины Se модели не менее 80%, поскольку гиподиагностика бактериальной ВП ассоциирована с большими рисками для пациента (генерализация инфекции, деструктивные изменения в легких и др.) по сравнению с гипердиагностикой вирусных ВП. Из анализа графического представления и таблицы координат ROC-кривой оптимальной точкой отсечения является значение  $y = 0,31$ : при  $y \geq 0,31$  у ребенка диагностируется бактериальная ВП с Se 81,8% и Sp 81,6%. Площадь под кривой  $AUC = 0,883$  (асимптотический 95% ДИ 0,822 – 0,944) свидетельствует об очень хорошем качестве дифференциально-диагностической модели [14].

На основании распространенности бактериальной ВП у детей в анализируемой выборке ( $44/120 = 36,6\%$ ) были рассчитаны положительная (PPV) и отрицательная (NPV) прогностическая ценности предложенной модели в выявлении случаев бактериальной ВП у детей: PPV составила 72%, NPV – 88,6%. Таким образом, данный алгоритм с большей точностью исключает течение ВП бактериальной этиологии при  $y < 0,31$ , чем идентифицирует их при  $y \geq 0,31$ .

Классификационная способность созданной дифференциально-диагностической модели была проверена на тестовой выборке ( $n = 40$ ), что является «золотым стандартом» оценки работоспособности и качества любой прогностической модели [23]. Распределение пациентов по гендерному, возрастному признакам, а также этиологии ВП в тестовой и обучающей выборках было сопоставимым ( $p > 0,2$ ). Таким образом тестовая выборка являлась репрезентативной и могла использоваться для проведения процедуры кросс-валидации (табл. 4).

На тестовой выборке регрессионная модель продемонстрировала высокую классификационную способность в выявлении как вирусных, так и бактериальных ВП. Предложенный способ позволил идентифицировать ВП бактериальной этиологии с высокими диагностическими показателями (Se 90%, Sp 86,6%) и обладал отличной прогностической силой –  $AUC$  (95% ДИ) = 0,91 (0,83 – 1,0). При сравнении точности классификации тестового множества с точностью классификации обучающего множества значимые различия отсутствовали ( $\chi^2 = 0,81$ ,  $p = 0,4$ ), кросс-проверка пройдена, что доказывает высокую точность предложенного метода в ранней дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной ВП.

Построенная регрессионная модель имеет ряд преимуществ. Используемая комбинация показателей широко доступна и проста в применении. Возрастной показатель оценивается по качественной шкале с двумя вариантами значений перемен-

Таблица классификации тестовой выборки

Группы наблюдения	% корректных прогнозов	Группы прогноза	
		Вирусная ВП	Бактериальная ВП
Вирусная ВП	86,6	26	4
Бактериальная ВП	90	1	9
Общий % корректных прогнозов: 87,5			

ной (0 или 1). Диагностика БОС основана на выявлении симптомов, не требующих высокого диагностического мастерства и опыта клинициста, что позволяет использовать предложенный алгоритм на любом этапе оказания медицинской помощи. Лабораторными предикторами в предложенной модели являются показатели клинического анализа крови (ANC, Band, PDW), который обязательно проводится всем детям с подозрением на ВП. Проведение клинического анализа крови возможно без венопункции (с использованием капиллярной крови), является широкодоступным в поликлиниках и приемных отделениях стационаров, требует минимальных трудозатрат. Предложенная модель впервые учитывает роль тромбоцитарного звена гемостаза (PDW), что повышает надежность дифференциальной диагностики этиологии ВП. Таким образом построенная логистическая регрессионная модель позволяет в ранние сроки и достаточно эффективно проводить дифференциальную диагностику вирусной и бактериальной ВП у детей с целью назначения рациональной терапии и предотвращения возможных осложнений.

В качестве иллюстрации к предложенному способу дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной ВП у детей приводим два клинических примера.

*Пример 1.* Больной Г.А., 4 года 7 мес. ( $\geq 4,5$  лет, значение предиктора – «1»), обратился в приемное отделение стационара на 4-й день болезни. Из анамнеза известно, что с 1-го дня отмечаются легкая заложенность носа, нечастый влажный кашель, снижение общей активности и аппетита; на 4-й день появилась фебрильная лихорадка до  $38,9^{\circ}\text{C}$ . При поступлении в стационар состояние среднетяжелое, температура тела  $37,9^{\circ}\text{C}$ , отмечаются умеренные явления интоксикации (вялость, капризность), невыраженный катаральный синдром в виде легкой заложенности носа, малопродуктивного нечастого кашля. Одышки нет, частота дыхания (ЧД) 28 в мин, частота сердечных сокращений (ЧСС) 124 в мин,  $\text{SpO}_2$  99%. При аускультации легких дыхание жесткое, проводится равномерно, справа в нижних отделах легкого транзиторно выслушиваются незвучные мелкопузырчатые хрипы. Явлений БОС нет (значение предиктора «0»). В гемограмме количество лейкоцитов в пределах

референтных значений (WBC  $4,8 \times 10^9$  клеток/л), в лейкоцитарной формуле без воспалительных изменений (Seg 31%, Band 0%, Lym 61%), ESR повышено (27 мм/ч); ANC  $1,49 \times 10^9$  клеток/л, PDW 9%. Полученные значения подставлены в формулу логистической функции (рис. 4, больной № 1),  $y = 0,62 \geq 0,31$ , что прогнозировало бактериальную этиологию ВП с вероятностью 72% (PPV модели). Дальнейшее обследование подтвердило сделанное предположение. На рентгенограмме ОГК выявлены снижение воздушности и неоднородная инфильтрация в средней доле правого лёгкого с подчеркнутой междолевой плеврой. Уровень CRP сыворотки умеренно повышен (49,6 мг/л). В отделе носоглотки респираторные вирусы не обнаружены. Особенностью данного случая является «стертая» клиническая картина ВП при поступлении в стационар, а также отсутствие воспалительных изменений в гемограмме, что могло привести к поздней диагностике бактериальной ВП и развитию осложнений. Применение предложенной дифференциально-диагностической модели позволило своевременно предположить бактериальную этиологию инфекционного процесса и с 1-го дня госпитализации назначить рациональную антибактериальную терапию. На фоне терапии через 2 дня купированы лихорадка и явления интоксикации. При выписке на 10-й день состояние ребенка удовлетворительное, жалоб нет. Диагноз основной: внебольничная пневмония (с локализацией в S4 – 5 правого легкого), средней

	A	B	C	D	E
1	Признак	Коды	Ві	Больной №1	Больной №2
2	БОС: нет - 0, есть - 1	X1	-2,87	0	0
3	Возраст: <4,5л.-0, $\geq 4,5$ л.-1	X2	2,2	1	0
4	ANC, $\times 10^9$ клеток/л	X3	0,13	1,49	17,92
5	Band, %	X4	0,12	0	3
6	PDW, %	X5	-0,44	9	13,8
7	Константа	-	2,04	-	-
8	$y = \exp(2,04 - 2,87 \times X1 + 2,2 \times X2 + 0,13 \times X3 + 0,12 \times X4 - 0,44 \times X5) / (1 + \exp(2,04 - 2,87 \times X1 + 2,2 \times X2 + 0,13 \times X3 + 0,12 \times X4 - 0,44 \times X5))$			0,62	0,21
9	Решающее правило			$y \geq 0,31$	$y < 0,31$
10	Этиология ВП			"БАКТЕРИАЛЬНАЯ"	"ВИРУСНАЯ"

Рис. 4. Решение задачи дифференциальной диагностики ВП в Microsoft Office Excel

степени тяжести, неосложненная, неуточненной бактериальной этиологии.

**Пример 2.** Больной И.А., 4 года 3 мес. (<4,5 лет, значение предиктора – «0») поступил в приемное отделение стационара на 5-й день болезни. Из анамнеза известно, что с 1-го дня болезни отмечались сильная заложенность и слизистое отделяемое из носа, умеренная боль в горле, осиплость голоса, субфебрильная лихорадка; с 2-го дня появился сухой частый кашель, снижение общей активности, снижение аппетита; с 4-го дня появилась фебрильная лихорадка до 39,4°C. При поступлении в стационар состояние среднетяжелое, температура тела 37,4°C (после приема антипиретика), самочувствие не нарушено, отмечается выраженный катаральный синдром в виде заложенности носа, малопродуктивного частого кашля. Одышки нет, частота дыхания (ЧД) 27 в мин, частота сердечных сокращений (ЧСС) 110 в мин, SpO<sub>2</sub> 99%. При аускультации легких дыхание жесткое, проводится равномерно, с обеих сторон выслушиваются средние- и мелкопузырчатые хрипы (слева в большем количестве). Явлений БОС нет (значение предиктора «0»). В гемограмме отмечается выраженный лейкоцитоз (WBC 21,4×10<sup>9</sup> клеток/л) с абсолютным (ANC 17,92×10<sup>9</sup> клеток/л) и относительным нейтрофилезом (Seg 84%) без сдвига влево (Band 3%), ESR повышена (26 мм/ч); PDW 13,8%. Полученные значения подставлены в формулу логистической функции (рис. 4, больной № 2),  $y=0,21 < 0,31$ , что прогнозировало вирусную этиологию ВП с вероятностью 88,6% (NPV модели). Дальнейшее обследование подтвердило сделанное предположение. На рентгенограмме ОГК выявлена слабоинтенсивная очаговая и интерстициальная инфильтрация легочной ткани в 5-м сегменте левого легкого. Уровень CRP сыворотки незначительно повышен (17,5 мг/л). В отделяемом носоглотки обнаружен НРIV-3. С 1-го дня госпитализации ребенок получал антибактериальную терапию по назначению врача приемного отделения; несмотря на это, фебрильная лихорадка, явления интоксикации и яркий катаральный синдром сохранялись без динамики на протяжении 4 дней. Данное наблюдение ретроспективно свидетельствует в пользу вирусной этиологии ВП. Через 11 дней ребенок в удовлетворительном состоянии выписан домой. Диагноз основной: внебольничная пневмония (с локализацией в S5 левого легкого), средней степени тяжести, неосложненная, ассоциированная с вирусом парагриппа 3 типа. Особенностью данного случая является длительный анамнез заболевания и выраженные воспалительные изменения в гемограмме при поступлении в стационар, которые обычно ассоциируются с бактериальной этиологией заболевания. Однако при использовании предложенной модели вероятность бактериальной ВП

была незначительной, что в последующем подтвердилось как клиническими, так и лабораторными данными.

### Заключение

Описан пример использования метода бинарной логистической регрессии в создании модели ранней дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной ВП у детей, приведена интерпретация полученных статистических данных. В предложенной модели используется комплексный анализ клинических (возраст, БОС) и лабораторных признаков (ANC, Band, PDW), впервые учитывается роль тромбоцитарного звена гемостаза. Для оценки данных предикторов необходимо проведение физикального осмотра и клинического анализа крови, что обуславливает простоту и доступность данного метода как в амбулаториях, так и в приемных отделениях стационаров. Регрессионная модель обладает хорошими диагностическими показателями, что доказано процедурой кросс-валидации, и выявляет бактериальную ВП с показателями Se 81,8%, Sp 81,6%, PPV 72% и NPV 88,6% (AUC 0,833, 95%ДИ 0,822 – 0,944).

Использование в клинической практике предложенного способа ранней дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной пневмонии будет способствовать оптимизации терапии и снижению риска осложнений, а также формированию антибиотикорезистентности возбудителей. Наряду с этим, статья может помочь исследователям в области инфекционных болезней, работающим над созданием модели диагностики и прогнозирования течения и исходов инфекционных болезней, так как в ней пошагово описано ее создание с помощью универсального статистического метода.

### Литература

1. Mardian Y, Menur Naysilla A, Lokida D, et al. Approach to Identifying Causative Pathogens of Community-Acquired Pneumonia in Children Using Culture, Molecular, and Serology Tests. *Front Pediatr.* 2021 May;28(9):629318.
2. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 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. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с.
4. Rueda ZV, Aguilar Y, Maya MA et al. Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents. *BMC Pediatr.* 2022 Mar; 22(1):169.

5. Nathan AM, Teh CSJ, Jabar KA, et al. Bacterial pneumonia and its associated factors in children from a developing country: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2020 Feb;15(2):e0228056.
6. Thomas J, Pociute A, Kevalas R, et al. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology: a literature review. *Ital J Pediatr*. 2020 Jan;46(1):4.
7. Пат. № RU2382362 Российская Федерация, МПК G01N33/48, G01N33/53. Способ ранней диагностики бактериальной пневмонии у недоношенных новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом / Деметьева Г.М., Чурсина Е.С., Кушнарева М.В. и др.; опубл. 27.11.2009, БИ № 33.
8. Elemraid MA, Rushton SP, Thomas MF, et al. Utility of inflammatory markers in predicting the aetiology of pneumonia in children. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014 Aug;79(4):458-62.
9. Пат. № RU2738450 Российская Федерация, МПК G01N33/50. Способ дифференциальной диагностики типа инфильтрации легочной ткани при пневмонии / Канская Н.В., Удут В.В., Дьяков Д.А. и др.; опубл. 4.12.2020, БИ № 35.
10. Valim C, Ahmad R, Lanaspas M, et al. Responses to Bacteria, Virus, and Malaria Distinguish the Etiology of Pediatric Clinical Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Feb;193(4):448-59.
11. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. — СПб.: ВМедА, 2002. — 266 с.
12. Высоцкая, Е.В. Многомерный статистический анализ в прикладных медицинских исследованиях: монография / Е.В. Высоцкая. — Харьков: Технологічний Центр, 2013. — 136 с.
13. Schober P, Vetter TR. Logistic Regression in Medical Research. *Anesth Analg*. 2021 Feb;132(2):365-66.
14. Григорьев, С.Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, №4. — С. 36–45.
15. Rhedin SA, Eklundh A, Ryd-Rinder M, et al. Introducing a New Algorithm for Classification of Etiology in Studies on Pediatric Pneumonia: Protocol for the Trial of Respiratory Infections in Children for Enhanced Diagnostics Study. *JMIR Res Protoc*. 2019 Apr;8(4):e12705.
16. Боякова, И.В. Математические модели прогноза послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных раком желудка / И.В. Боякова [и др.] // Хирургическая практика. — 2016. — № 1. — С. 31–35.
17. Шарашова, Е.Е. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е.Е. Шарашова, К.К. Холматова, М.А. Горбатова, А.М. Гржибовский // Наука и Здравоохранение. — 2017. — № 4. — С. 5–26.
18. Таточенко, В.К. Внебольничные пневмонии у детей — проблемы и решения / В.К. Таточенко // Рос. вестн. педиатрии и педиатр. — 2021. — Т. 66, №1. — С. 9–21.
19. Gao Q, Li Z, Mo X, et al. Combined procalcitonin and hemogram parameters contribute to early differential diagnosis of Gram-negative/Gram-positive bloodstream infections. *J Clin Lab Anal*. 2021 Sep;35(9):e23927.
20. Erarslan S, Kilit TP, Çeviker SA, et al. Relationship between platelet parameters and disease severity and coagulopathy in COVID-19. *DAHUDER M J*. 2022 Apr;2(2):48-52.
21. Chen J, Li Y, Zeng Y, et al. High Mean Platelet Volume Associates with In-Hospital Mortality in Severe Pneumonia Patients. *Mediators Inflamm*. 2020 Jun;8(2020):8720535.
22. 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.
23. Наркевич, А.Н. Интеллектуальные методы анализа данных в биомедицинских исследованиях: нейронные сети / А.Н. Наркевич [и др.] // Экология человека. — 2021. — № 4. — С. 55–64.

## References

1. Mardian Y, Menur Naysilla A, Lokida D, et al. Approach to Identifying Causative Pathogens of Community-Acquired Pneumonia in Children Using Culture, Molecular, and Serology Tests. *Front Pediatr*. 2021 May;28(9):629318.
2. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. Moscow; 2021 (in Russian).
3. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report. Moscow; 2022 (in Russian).
4. Rueda ZV, Aguilar Y, Maya MA et al. Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents. *BMC Pediatr*. 2022 Mar; 22(1):169.
5. Nathan AM, Teh CSJ, Jabar KA, et al. Bacterial pneumonia and its associated factors in children from a developing country: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2020 Feb;15(2):e0228056.
6. Thomas J, Pociute A, Kevalas R, et al. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology: a literature review. *Ital J Pediatr*. 2020 Jan;46(1):4.
7. Dement'yeva G.M., Chursina Ye.S., Kushnareva M.V., inventors; Dement'yeva GM, Chursina YeS, Kushnareva MV, assignee. Sposob ranney diagnostiki bakterial'noy pnevmonii u nedonoshennykh novorozhdennykh detey s respiratornym distress-sindromom. Russian Federation patent RU 2382362; 2009 Nov 27 (in Russian).
8. Elemraid MA, Rushton SP, Thomas MF, et al. Utility of inflammatory markers in predicting the aetiology of pneumonia in children. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014 Aug;79(4):458-62.
9. Kanskaya N.V., Udut V.V., D'yakov D.A., inventors; Kanskaya NV, Udut VV, D'yakov DA, assignee. Sposob differentsial'noy diagnostiki tipa infil'tratsii legochnoy tkani pri pnevmonii. Russian Federation patent RU 2738450; 2020 Dec 4 (in Russian).
10. Valim C, Ahmad R, Lanaspas M, et al. Responses to Bacteria, Virus, and Malaria Distinguish the Etiology of Pediatric Clinical Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Feb;193(4):448-59.
11. Yunkero V.I., Grigor'yev S.G. Mathematical and statistical processing of medical research data. Saint Petersburg; 2002 (in Russian).
12. Vysotskaya, Ye.V. Multivariate statistical analysis in applied medical research: monograph. Kharkiv; 2013 (in Russian).
13. Schober P, Vetter TR. Logistic Regression in Medical Research. *Anesth Analg*. 2021 Feb;132(2):365-66.
14. Grigor'yev S.G., Lobzin YU.V., Skripchenko N.V. Zhurnal infektologii. 2016;8(4):36–5 (in Russian).
15. Rhedin SA, Eklundh A, Ryd-Rinder M, et al. Introducing a New Algorithm for Classification of Etiology in Studies on Pediatric Pneumonia: Protocol for the Trial of Respiratory Infections in Children for Enhanced Diagnostics Study. *JMIR Res Protoc*. 2019 Apr;8(4):e12705.
16. Boyakova I.V., Zukov R.A., Slepova Ye.V., et al. Khirurgicheskaya praktika. 2016;1:31–5 (in Russian).
17. Sharashova Ye.Ye., Kholmatova K.K., Gorbatova M.A et al. Nauka i Zdravookhraneniye. 2017;4:5–26.

18. Tatchenko V.K. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2021;66(1):9–21.

19. Gao Q, Li Z, Mo X, et al. Combined procalcitonin and hemogram parameters contribute to early differential diagnosis of Gram-negative/Gram-positive bloodstream infections. J Clin Lab Anal. 2021 Sep;35(9):e23927.

20. Erarslan S, Kilit TP, Çeviker SA, et al. Relationship between platelet parameters and disease severity and coagulopathy in COVID-19. DAHUDER M J. 2022 Apr;2(2):48-52.

21. Chen J, Li Y, Zeng Y, et al. High Mean Platelet Volume Associates with In-Hospital Mortality in Severe Pneumonia Patients. Mediators Inflamm. 2020 Jun;8(2020):8720535.

22. 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.

23. Narkevich A.N., Vinogradov K.A., Paraskevopulo K.M. et al. Ekologiya cheloveka. 2021;4:55–4.

*Авторский коллектив:*

*Козырев Евгений Александрович* – аспирант научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: kozyrev\_zhenya@mail.ru

*Григорьев Степан Григорьевич* – старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела по организации и управлению научно-исследовательскими работами Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; старший научный сотрудник НИЦ Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-34-79, e-mail: gsg\_rj@mail.ru

*Бабаченко Ирина Владимировна* – заведующая 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* – 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

*Мартенс Эльвира Акрамовна* – заведующая клинико-диагностической лабораторией Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, врач-бактериолог; ассистент кафедры медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7(812)234-18-62, e-mail: eamartens@yandex.ru

*Никитина Екатерина Валерьевна* – научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-18-62, e-mail: caterina.nikitina2010@yandex.ru

*Александрова Екатерина Вячеславовна* – лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-18-62, e-mail: aleksandrova.biotech@gmail.com

*Марченко Наталья Викторовна* – кандидат медицинских наук, заведующая отделением лучевой диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: gmv2006@mail.ru

*Новокшионов Дмитрий Юрьевич* – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: dunov7@yandex.ru

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