

ШИРИНА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МОНОЦИТОВ – ИННОВАЦИОННЫЙ МАРКЁР СЕПСИСА

А. А. Кишкун

АНО Центральный научно-исследовательский институт трансфузионной медицины и медицинской техники, г. Москва

Резюме

Поиск простых и надежных лабораторных биомаркёров для диагностики сепсиса является одним из важнейших направлений научно-практических исследований. В настоящее время среди всех исследованных биомаркёров сепсиса, лабораторные показатели, относящиеся к общеклиническому анализу крови (ОАК), представляют наибольшую клиническую ценность. Подсчет количества моноцитов и ширина распределения моноцитов (monocyte distribution width – MDW) являются составной частью ОАК. MDW – это показатель, который быстро и автоматически рассчитывается гематологическими анализаторами последнего поколения. В обзоре литературы приведены референсные величины MDW и результаты клинического использования MDW в качестве биомаркёра для раннего выявления сепсиса у пациентов.

Ключевые слова: сепсис, общеклинический анализ крови, биомаркёры сепсиса, ширина распределения моноцитов, индекс сепсиса.

DOI: 10.58953/15621790_2024_15_1-2_78

MONOCYTE DISTRIBUTION WIDTH – AN INNOVATIVE MARKER OF SEPSIS

A. A. Kishkun

ANO Central Research Institute of Transfusion Medicine and Medical Equipment, Moscow

Summary

The search for simple and reliable laboratory biomarkers for diagnosing sepsis is one of the most important areas of scientific and practical research. Currently, among all sepsis biomarkers studied, laboratory parameters related to the complete clinical blood test (CBC) are of the greatest clinical value. Monocyte count and monocyte distribution width (MDW) are part of the CBC. MDW is an indicator that is quickly and automatically calculated by the latest generation of hematology analyzers. The study provides reference values for MDW and the results of the clinical use of MDW as a biomarker for the early detection of sepsis in patients.

Keywords: sepsis, general clinical blood test, sepsis biomarkers, monocyte distribution width, sepsis index

Сепсис – синдром, характеризующийся чрезмерным и нерегулируемым иммунным ответом на инфекцию, часто приводящий к полиорганной недостаточности и смерти, начало и развитие которого во времени зависят как от свойств возбудителя заболевания (вида микроорганизма и микробной нагрузки, патогенности, вирулентности и т.д.), так и особенностей пациента (пол, возраст, генетическая предрасположенность, сопутствующие заболевания, иммуносупрессия и др.).

Быстрая диагностика сепсиса имеет решающее значение для предотвращения неблагоприятных исходов и снижения смертности за счёт своевременного начала лечения до возникновения необратимых повреждений. Было установлено, что каждый час задержки лечения связан с увеличением смертности от сепсиса на 7–10% [1]. Однако диагностика сепсиса, основанная на объединении клинических и лабораторных данных,

по-прежнему остается сложной задачей. Кроме того, посев (бактериологическое исследование) крови, являющийся золотым стандартом этиологической диагностики сепсиса, имеет ряд недостатков, в том числе длительное время исследования и высокий уровень ложноотрицательных результатов (до 70%) [2].

Патогенетические аспекты сепсиса

В патогенезе сепсиса условно выделяют две фазы. Начальная фаза характеризуется интенсивной воспалительной реакцией при возникновении инфекции, приводящей к высвобождению провоспалительных цитокинов. Большинство пациентов (около 60%) выздоравливают, а 30% переходят в позднюю фазу, характеризующуюся иммуносупрессией [3]. В развитии сепсиса ключевую роль играет иммунный ответ, который включает антигеннеспецифические (врождённые)

и антигенспецифические (приобретенные, адаптивные) иммунные факторы защиты. Врожденные иммунные факторы представляет собой первую линию защиты от патогенов. Они неспецифичны, действуют без участия механизмов распознавания и запоминания строения инфекционного агента, поэтому представляют одни и те же реакции на любой стимул при инвазии или повреждении. Эозинофилы, базофилы и фагоцитирующие клетки, включая макрофаги и нейтрофилы, являются компонентами врожденной иммунной системы. Приобретенные факторы включают Т- и В-лимфоциты, которые способны распознавать и запоминать особенности молекулярной структуры инфекционного агента, в связи с чем при повторных контактах с ними защитное действие может быть более быстрым и эффективным. Адаптивный иммунный ответ важен для ограничения воспаления и повреждения тканей после инфекции, а также для восстановления иммунного гомеостаза. В процессе иммунной защиты организма от инфекции антигеннеспецифические и антигенспецифические группы факторов тесно взаимосвязаны и взаимодействуют друг с другом.

Во время сепсиса инфекционные агенты индуцируют активацию клеток врожденного иммунитета, которые высвобождают провоспалительные цитокины, что приводит к мощному воспалительному ответу, характеризующемуся так называемым «цитокиновым штормом». Чрезмерная воспалительная реакция может вызывать повреждение клеток и тканей, приводящее к полиорганной дисфункции. Кроме того, при сепсисе нарушается адаптивный иммунный ответ, что приводит к подавлению иммунитета и способствует развитию вторичных инфекций.

За последние годы было предпринято много усилий для выявления надежного биомаркера для скрининга пациентов с высоким риском сепсиса. Первые международные клинические рекомендации по определению критериев диагностики сепсиса были приняты на Международном форуме, посвященном проблеме сепсиса в 2001 году (Сепсис-1). В 2004 году они пересмотрены и дополнены. Вторые «Международные клинические рекомендации по лечению сепсиса и септического шока» (Сепсис-2) были приняты в 2008 году [4]. В 2016 году были приняты новые клинические рекомендации по лечению сепсиса и септического шока (Сепсис-3) [5], которые внесли некоторые изменения в критерии диагностики сепсиса и септического шока. Ранее Европейским обществом интенсивной медицины как базовая шкала оценки тяжести состояния больных в отделениях интенсивной терапии принята шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [6]. Шкала SOFA включает клинические

меры и лабораторные тесты, проводимые любому пациенту в отделении реанимации и интенсивной терапии, что и послужило основанием для включения их в критерии диагностики сепсиса.

Однако для выявления пациентов с подозрением на сепсис, как на госпитальном, так и на догоспитальном этапах оказания медицинской помощи, предложена экспресс-шкала SOFA, основанная на оценке трёх простых клинических признаков: нарушение сознания, систолическое артериальное давление ≤ 100 мм рт.ст., или число дыханий ≥ 22 в мин. [5]. Лабораторные биомаркеры в экспресс-шкале SOFA отсутствуют, что является отражением низкой диагностической эффективности и надежности изученных биомаркеров. Поэтому предпринимаются дальнейшие попытки определить надежный биомаркер для раннего выявления пациентов с высоким риском сепсиса.

В настоящее время среди всех исследованных биомаркеров сепсиса, лабораторные показатели, относящиеся к общеклиническому анализу крови (ОАК), представляют наибольшую ценность. Это обусловлено следующими факторами:

- ОАК наиболее часто назначается пациентам во всех клинических отделениях, от отделения неотложной помощи до отделения интенсивной терапии;
- врачи-клиницисты регулярно назначают ОАК при ведении пациентов;
- тест легко выполним и недорог;
- тест доступен для всех медицинских организаций.

Подсчёт количества моноцитов является составной частью ОАК. Ширина распределения моноцитов (monocyte distribution width — MDW) — показатель, характеризующий состояние одной из популяции лейкоцитов — моноцитов, который быстро и автоматически рассчитывается гематологическими анализаторами последнего поколения вместе с обычным полным подсчётом клеток крови, входящих в ОАК. MDW отражает неоднородность размеров циркулирующих моноцитов, играющих ключевую роль в патогенезе сепсиса с самых ранних стадий заболевания [7].

Роль моноцитов при сепсисе

Моноциты представляют собой первую линию защиты от вторжения чужеродных антигенов. Они участвуют в реакциях как врожденного, так и приобретенного иммунитета с помощью различных механизмов, включая фагоцитоз, высвобождение активных форм кислорода, цитокинов и хемокинов, активации нейтрофилов, представлении чужеродного антигена и активации лимфоцитов [8].

Популяция моноцитов в крови человека гетерогенна. На основании различной экспрессии корецеп-

тора к липополисахариду, рецепторов CD14 и CD16, выделяют 3 субпопуляции моноцитов [9]:

- классические, с высоким уровнем экспрессии CD14, но не экспрессирующие CD16 (CD14++CD16-);
- промежуточные, экспрессирующие CD16 в дополнение к CD14 (CD14++CD16+);
- неклассические с практически неопределяемым CD14 и высокой экспрессией CD16 (CD14+CD16++).

Каждая популяция имеет свои морфологические, функциональные и фенотипические характеристики. В крови здорового человека классические моноциты представляют собой наиболее крупную субпопуляцию, на которую приходится около 85% всех циркулирующих моноцитов, на промежуточные — около 5%, на неклассические — 10% [10].

Моноцитам принадлежит ключевая роль в развитии адекватного иммунного ответа при бактериальной инфекции. При взаимодействии с бактериальными антигенами происходит активация моноцитов, что приводит к их функциональным и морфологическим изменениям. Соотношение субпопуляций изменяется по мере развития противобактериального иммунного ответа. Моноциты претерпевают переход от классических к промежуточным и неклассическим формам [11]. Поэтому на ранних стадиях инфекции и сепсиса популяция моноцитов характеризуется высокой гетерогенностью.

В диагностическом плане важным фактором является то, что активация макрофагов/моноцитов, на поверхности которых расположен мембранный рецепторный белок mCD14, играет ключевую роль в образовании пресептина (ПСП). ПСП (sCD14-ST) — это участок мембранного рецептора макрофагов CD14 (содержащий N-терминальный фрагмент и не содержащий C-терминальный фрагмент белка-рецептора), ответственный за связывание с бактериальными антигенами, который «распознаёт» сигнал о наличии бактерий, включает систему неспецифического иммунитета и связанный с ней воспалительный процесс. CD14 имеет мембранный рецепторный белок mCD14, который после активации макрофагов отсоединяется от мембраны, выходит в циркуляцию и становится растворимым sCD14 (s — soluble). Функция sCD14 состоит в активации эндотелиальных и других клеток, не имеющих mCD14 и не реагирующих на бактериальные эндотоксины.

Несмотря на то, что моноциты играют ключевую роль в иммунном ответе при сепсисе, подсчёт количества моноцитов в крови практически ничего не даёт для диагностики и прогноза сепсиса. Ряд исследователей выявляли у больных сепсисом моноцитоз, другие описывали моноцитопению, связанную с повышен-

ной смертностью [12]. Таким образом, диагностическое значение определения уровня моноцитов ограничено.

Большинство современных автоматических гематологических анализаторов имеют расширенные возможности подсчёта клеток крови, включая такие, как ядерные эритроциты или незрелые гранулоциты, что позволяет получить дополнительную клиническую информацию для оценки состояния пациентов при различных патологиях. Помимо количественной оценки, технологии клеточного анализа способны исследовать качественные аспекты состояния лейкоцитов и предоставлять множество дополнительных показателей, характеризующих функциональное состояние каждого типа лейкоцитов. Эти показатели предоставляют полезную информацию на основе анализа таких свойств клеток, как их объёмные характеристики, размеры, особенности цитоплазмы и светорассеяния, которые могут отражать изменения морфологии клеток при различных патологических процессах.

Современные гематологические анализаторы способны определять такие параметры моноцитов, как средний объём моноцитов (monocyte mean volume — MMV), который характеризует средний размер циркулирующих популяций моноцитов, и ширину распределения моноцитов — MDW, который представляет собой меру анизоцитоза моноцитов. Учитывая тот факт, что на ранних стадиях инфекции и сепсиса популяция моноцитов характеризуется высокой гетерогенностью, эти два показателя служат объективным критерием происходящих изменений. Увеличение MDW связано с появлением циркулирующей популяции моноцитов, характеризующейся повышенным объёмом [13]. Помимо этого, инновационная роль MDW, связанная с неоднородностью объёма моноцитов, зависит от выраженности воспалительной реакции и может служить прогностическим фактором развития полиорганной дисфункции и повышенного риска смерти при сепсисе и инфекции COVID-19.

Референсные величины среднего объёма и ширины распределения моноцитов

MDW и MMV — показатели, характеризующие состояние моноцитов, которые можно быстро и автоматически получить с помощью современных гематологических анализаторов. Большое преимущество использования данных показателей в клинической практике заключается в том, что они являются составной частью ОАК. Получение результатов и клиническая оценка MDW и MMV является быстрой, легкой, малозатратной и не требует дополнительного забора крови, как при измерении других биомаркеров сепсиса. Важнейшей составляющей оценки MDW и MMV яв-

ляется использование референсных величин. L. Agnello и соавт. [14] на основании обследования значительной популяции здоровых доноров крови установили следующие референсные интервалы MDW: 16,44–22,99. Данные референсные интервалы приведены для проб крови, взятой с K_2 -ЭДТА, при использовании в качестве антикоагулянта K_3 -ЭДТА верхнюю и нижнюю границы референсного интервала следует увеличить на 1,5 единицы [15]. Таким образом, необходимо использовать разные референсные значения для проб крови с антикоагулянтами K_2 -ЭДТА и K_3 -ЭДТА. Референсные интервалы для MMV в настоящее время не определены [16].

Изменение MDW при сепсисе

Проведенные многочисленные исследования показали, что увеличение MDW связано с повышенным риском развития сепсиса [17]. Кроме того, повышенные значения MDW у пациентов с сепсисом и COVID-19, полученные с помощью современных гематологических анализаторов, напрямую коррелируют с морфологическими изменениями, наблюдаемыми с помощью световой микроскопии в моноцитах в мазках крови, окрашенных по Май-Грюнвальду-Гимзе [18].

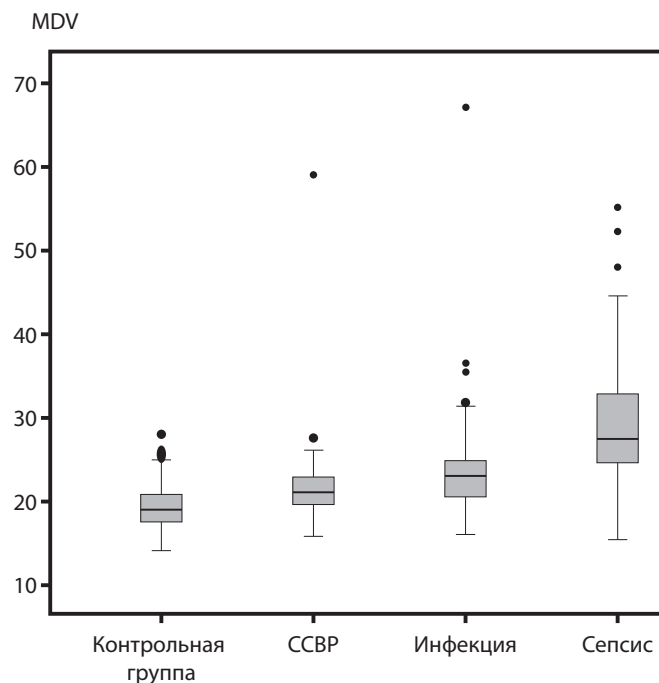
В 2019 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило клиническое использование MDW в качестве биомаркера для раннего выявления сепсиса у взрослых пациентов [19]. В последние годы появились данные о том, что MDW имеет прогностическое значение при COVID-19 в качестве нового биомаркера «вирусного сепсиса» [20,21].

На рисунке 1 представлено распределение MDW в группах здоровых доноров (контрольная группа), пациентов с синдромом системной воспалительной реакции (ССВР), при инфекции и сепсисе [22]. В прямоугольниках представлены значения нижней и верхней квартили (процентили 25–75) или интерквартильный диапазон. Средняя линия представляет собой медиану. Линии от двух концов прямоугольников представляют 1,5-кратный интервал интерквартильного диапазона. Точки представляют выбросы (большие значения).

Значения MDW значительно различались между группами обследованных. Пациенты с сепсисом имели самый высокий средний уровень MDW – 27,0 (диапазон 25,6–29,8). При использовании в качестве разграничения между группами верхней границы референсного интервала MDW – 23,0, диагностическая чувствительность и специфичность в отношении сепсиса составила 92,0% и 90,6% соответственно.

Рисунок 1.

Распределение MDW в группах здоровых доноров (контрольная группа), пациентов с синдромом системной воспалительной реакции (ССВР), при инфекции и сепсисе [22]



Индекс сепсиса

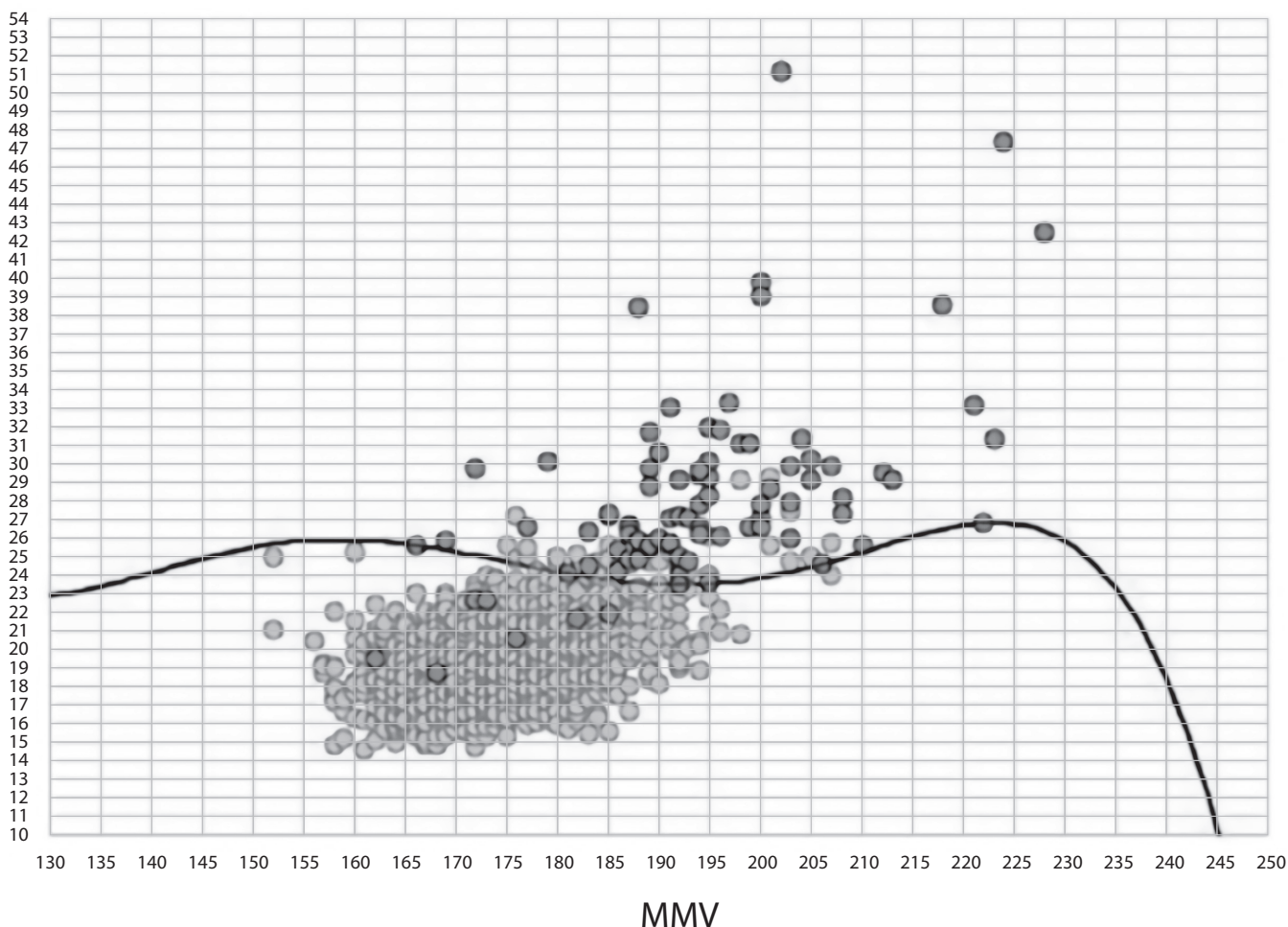
Учитывая, что важнейшие функции моноцитов и связанные с ними маркеры MDW и MMV при воспалительных процессах и сепсисе подвергаются значительным изменениям, L. Agnello и соавт. (2021) провели исследование с целью установления сложной взаимосвязи между MDW и MMV [19]. Была выявлена положительная взаимосвязь между MDW и MMV у здоровых доноров, пациентов с ССВР, при инфекции и сепсисе. Увеличение MDW связано с появлением в крови циркулирующей популяции моноцитов, характеризующейся повышенным объемом.

Однако при значениях MDW в диапазоне 23–26 невозможно разделить пациентов на группы (контрольная группа, ССВР и инфекция). При стратификации пациентов в зависимости от наличия сепсиса на основании данных MDW и MMV были выявлены два кластера (септический и несептический) с перекрывающейся областью. Для того чтобы повысить специфичность значений MDW для диагностики сепсиса, авторы на основании следующих данных: значение $MDW \geq 23$ и наименьшее значение MDW при том же MMV, разработали полиномиальную функцию, которая могла бы идентифицировать всех пациентов с сепсисом (рис. 2) [19].

Рисунок 2.

Дисперсии MDW и MMV у контрольной группы и пациентов с сепсисом [19]

MDV



○ — пациенты с сепсисом, ● — контрольная группа, — — полиномиальная функция

При применении полиномиальной функции для каждого значения MDW было получено теоретическое значение MDW (MDWth). MDWth — это точка пересечения значений MDW и MMV пациента на полиномиальной кривой. Индекс сепсиса рассчитывается как отношение MDW/MDWth (рис. 2) и значение ≥ 1 соответствует пациентам с сепсисом.

Изменение количества лейкоцитов, моноцитов, MMV, MDW и индекса сепсиса в различных группах пациентов приведено в таблице 1. В контрольной группе отмечены значительно более низкие уровни количества лейкоцитов, моноцитов, MMV, MDW и индекса сепсиса, чем во всех других подгруппах. Значения MDW достоверно различаются между группами, при этом в группе пациентов с сепсисом отмечается самый высокий средний уровень MDW. Индекс сепсиса постепенно увеличивается в группах контроля, ССВР, инфекции и сепсиса. У паци-

ентов с сепсисом медиана индекса сепсиса имела самое высокое значение.

При использовании верхней границы референсного интервала MDW $>23,0$ диагностическая чувствительность и специфичность для выявления пациентов с сепсисом составила 92,0% и 90,6%, соответственно. Несмотря на то, что индекс сепсиса незначительно отличался по своим диагностическим возможностям от MDW, значения индекса сепсиса ≥ 1 обладают большей диагностической специфичностью (94,7% против 90,6%), без снижения чувствительности (92,0%). В целом индекс сепсиса повышает диагностическую точность MDW для раннего выявления пациентов с высоким риском сепсиса. Пороговое значение MDW, равное 23, показывает оптимальную точность диагностики в популяции с низкой распространенностью инфекции и сепсиса [19].

Таблица 1.

Уровень лейкоцитов, моноцитов, MMV, MDW и индекса сепсиса в различных группах пациентов [19]

Показатель	Контрольная группа, медиана (диапазон)	ССВР медиана (диапазон)	Инфекция медиана (диапазон)	Сепсис медиана (диапазон)
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	9,00 (7,40–11,10)	14,15 (12,65–16,58)	10,10 (7,60–13,05)	13,35 (10,60–19,25)
Количество моноцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,70 (0,50–0,90)	1,00 (0,70–1,30)	0,85 (0,60–1,10)	0,90 (0,60–1,38)
MMV	174 (170–179)	178 (172–185)	183 (173–191)	193 (187–200)
MDW	19,0 (17,8–20,4)	21,3 (19,5–23,3)	23,2 (21,0–25,0)	27,0 (25,6–29,8)
Индекс сепсиса	0,77 (0,71–0,83)	0,87 (0,79–0,97)	0,96 (0,86–1,04)	1,13 (1,06–1,24)

Изменение MDW при COVID-19

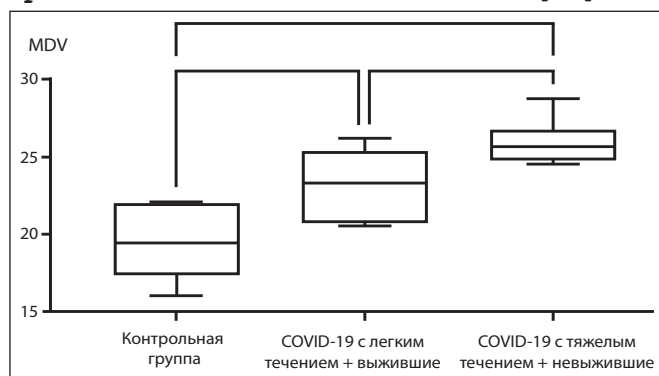
Нарушение регуляции врожденного иммунного ответа вследствие изменения баланса активации моноцитов/макрофагов под избыточным воздействием специфического цитокинового каскада, является хорошо известным и установленным процессом во время инфекции COVID-19 [23]. Были описаны биомолекулярные пути, способствующие гиперактивации моноцитов/макрофагов и гипервоспалению/гиперкоагуляции при COVID-19 [24]. В исследованиях, посвященных морфологическим аномалиям циркулирующих клеток крови у пациентов с COVID-19 показано, что при COVID-19 можно наблюдать поразительные количественные и морфологические изменения моноцитов. В большинстве исследований значения MDW у пациентов с диагностированным COVID-19 всегда были выше, чем в контрольной группе, демонстрируя, что популяция циркулирующих моноцитов имеет значительно измененную гетерогенность объема, проводимости и рассеяния моноцитов. Так, в исследованиях E. Piva и соавт. (2021) показано, что значения MDW у пациентов с COVID-19 составили $26,2 \pm 4,3$ против $22,1 \pm 3,3$ в контрольной группе [25].

На рисунке 3 представлены значения MDW в подгруппах пациентов с диагностированным COVID-19, классифицированных как пациенты с легким клиническим течением + выжившие и пациенты с тяжелым/критическим течением + невыжившие [24]. Значения MDW между контрольной группой и пациентами с легким течением COVID-19 + выжившие, а также между пациентами с легким течением + выжившие по сравнению с тяжелым/критическим течением + невыжившие пациенты с COVID-19, значительно отличаются.

Пациенты с COVID-19 имели значительно более высокие значения MDW по сравнению со здоровыми, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 значения MDW выше, чем у пациентов с легким клиническим течением.

Рисунок 3.

Значения MDW у пациентов с COVID-19 с легким течением + выжившие и тяжелым/критическим течением + невыжившие [24]



Данные о морфофункциональных изменениях моноцитов и значительном повышении уровня MDW подкрепляют многофакторный патогенез тяжелой инфекции COVID-19 и предоставляют новые доказательства значительной роли моноцитов и их морфологических изменений (MDW) в патогенезе вирусного сепсиса SARS-CoV-2, особенно у пациентов с неблагоприятным клиническим течением COVID-19, что открывает путь к будущим перспективам использования этого гематологического биомаркера в диагностических алгоритмах.

Заключение

MDW представляет собой инновационный инструмент для простого и раннего выявления пациентов с риском развития сепсиса. Учитывая, что MDW и MMV включены в рутинный ОАК, выполняемый на современных гематологических анализаторах, их использование совместно с индексом сепсиса может служить быстрым инструментом для выявления пациентов с сепсисом при оказании неотложной медицинской помощи. Если пресептин является биомаркером активации моноцитов при сепсисе, то увеличение ширины распределения моноцитов — его морфологическим маркером.

Среди всех биомаркёров сепсиса MDW имеет самый большой потенциал для использования в клинической практике.

Список литературы

1. Shashikumar S., Stanley M., Sadiq I. et al. Early sepsis detection in critical care patients using multiscale blood pressure and heart rate dynamics // *J. Electrocardiol.* - 2017. - Vol. 50. - P. 739-743.
2. Tan M., Lu Y., Jiang H., Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: a systematic review and meta-analysis // *J. Cell. Biochem.* - 2019. - Vol. 120. - P. 5852-5891.
3. Brady J., Horie S., Laffey J. Role of the adaptive immune response in sepsis // *Intensive Care Med. Exp.* 2020 Dec 18;8 (Suppl 1):20. doi: 10.1186/s40635-020-00309-z
4. Dellinger R., Levy M., Carlet J. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // *Intensive Care Med.* - 2008. - Vol.34. - P.17-60.
5. Singer M., Deutschman C., Seymour C. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA.* - 2016. - Vol.315. - P.801-881.
6. Vincent J., Moreno R., Takala J et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine // *Intensive Care Med.* - 1996. - Vol.22. - P.707-710.
7. Agnello L., Lo Sasso B., Vidali M. et al. Validation of monocyte distribution width decisional cutoff for sepsis detection in the acute setting // *Int J Lab Hematol.* - 2021. - Vol. 43. - P. 183-185.
8. Radzyukevich Y., Kosyakova N., Prokhorenko I. Participation of Monocytes Subpopulations in Progression of Experimental Endotoxemia (EE) and Systemic Inflammation // *J Immunol Res.* 2021 Feb 12:2021:1762584. doi: 10.1155/2021/1762584.
9. Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P., Crowe S. et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. // *Blood.* - 2010. - Vol. 116. - P. 74-80.
10. Ożańska A., Szymczak D., Rybka J. Pattern of human monocyte subpopulations in health and disease // *Scand J Immunol.* 2020 Jul;92(1):e12883. doi: 10.1111/sji.12883
11. Ferreira da Mota N., Brunialti M., Santos S. et al. Immunophenotyping of monocytes during human sepsis shows impairment in antigen presentation: a shift toward nonclassical differentiation and upregulation of FCγR1-Receptor // *Shock.* - 2020. - Vol. 50. - P. 293-300.
12. Chung H., Lee J., Jo Y. et al. Circulating monocyte counts and its impact on outcomes in patients with severe sepsis including septic shock // *Shock.* - 2019. - Vol. 51. - P. 423-429.
13. Yang J., Qiao M., Li Y. et al. Expansion of a population of large monocytes (atypical monocytes) in peripheral blood of patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases // *Mediators Inflamm.* 2018 May 17:2018:9031452. doi: 10.1155/2018/9031452
14. Agnello L., Lo Sasso B., Bivona G. et al. Reference interval of monocyte distribution width (MDW) in healthy blood donors // *Clin. Chim. Acta.* - 2020. - Vol. 510. - P. 272-277.
15. <https://www.beckmancoulter.com/download/file/wsr-262828/C21894AC?type=pdf> (дата обращения 1.07.2024)
16. Agnello L., Vidali M., Lo Sasso B. et al. Monocyte distribution width (MDW) as a screening tool for early detecting sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Clin Chem Lab Med.* - 2022. - Vol. 60. - P. 786-792.
17. Crouser E., Parrillo J., Seymour C. et al. Improved early detection of sepsis in the ED with a novel monocyte distribution width biomarker // *Chest.* - 2017. - Vol. 152. - P. 518-526.
18. Lotfi M., Hamblin M., Rezaei N. COVID-19: transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities // *Clin Chim Acta.* - 2020. - Vol. 508. - P. 254-266.
19. Agnello L., Iacona A., Lo Sasso B et al. A new tool for sepsis screening in the emergency department // *Clin Chem Lab Med.* - 2021. - Vol. 59. - P. 1600-1605.
20. Riva G., Nasillo V., Luppi M. et al. Linking COVID-19, monocyte activation and sepsis: MDW, a novel biomarker from cytometry. // *EBioMedicine.* 2022 Jan;75:103754. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103754
21. Lorubbio M., Tacconi D., Iannelli G. et al. The role of monocyte distribution width (MDW) in the prognosis and monitoring of COVID-19 patients // *Clin Biochem.* - 2022. - Vol. 103. - P. 29-31.
22. Agnello L., Iacona A., Maestri S. et al. Independent validation of sepsis index for sepsis screening in the emergency department. // *Diagnostics (Basel).* 2021 Jul 19;11(7):1292. doi: 10.3390/diagnostics11071292.
23. Gustine J., Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19 // *Am J Pathol.* - 2021. - Vol. 191. - P. 4-17.
24. Merad M., Martin J. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages // *Nat Rev Immunol.* - 2020. - Vol. 20. - P. 355-362.
25. Piva E., Zuin J., Pelloso M. et al. Monocyte distribution width (MDW) parameter as a sepsis indicator in intensive care units // *Clin Chem Lab Med.* - 2021. - Vol. 59. - P. 1307- 1314.