

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ • REVIEWS

ЭВОЛЮЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ: ОТ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО
ИНДЕКСА ИНТОКСИКАЦИИ К ИСКУССТВЕННОМУ ИНТЕЛЛЕКТУ

Шевченко Ю.Л., Федык О.В.*, Щепарёв И.С.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический
Центр им. Н.И. Пирогова», Москва

DOI: 10.25881/20728255_2026_21_2_104

Резюме. Цель. Обобщить эволюцию лабораторных и цифровых подходов к ранней диагностике и прогнозированию инфекционных осложнений в хирургии – от классических лейкоцитарных индексов до систем искусственного интеллекта.

Материалы и методы. Проведён целенаправленный анализ публикаций по лейкоцитарным индексам интоксикации, интегральным гематологическим индексам (NLR, PLR, SII, DNI), биохимическим маркерам (С реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин), новым параметрам гематологических анализаторов (MDW), иммунофенотипическим маркерам (моноцитарный HLA DR, субпопуляции моноцитов CD14/CD16), метагеномному секвенированию (mNGS) и моделям машинного обучения для раннего выявления сепсиса.

Результаты. Классические лейкоцитарные индексы сохраняют ценность как дешёвый инструмент стратификации риска, но ограничены субъективностью и низкой специфичностью к бактериальной инфекции. Интегральные гематологические индексы и MDW улучшают раннее выявление сепсиса за счёт использования данных стандартного общего анализа крови. Биохимические маркеры, особенно прокальцитонин и пресепсин, демонстрируют более высокую диагностическую и прогностическую точность, однако подвержены влиянию хирургической травмы и требуют учёта кинетики. Иммунофенотипические показатели моноцитов отражают функциональное репрограммирование врождённого иммунитета и позволяют оценивать иммунный дисбаланс. Методы mNGS повышают частоту выявления возбудителей и сокращают время до этиологической диагностики, но ограничены высокой стоимостью и сложностью внедрения. Алгоритмы машинного обучения на основе данных электронных медицинских карт превышают традиционные шкалы (SIRS, qSOFA) по точности раннего прогнозирования сепсиса, но сталкиваются с проблемами переобучения, «усталости от тревог» и недостаточной внешней валидации.

Заключение. Современная стратегия раннего выявления инфекционных осложнений в хирургии должна опираться на комбинированное использование доступных гематологических и биохимических маркеров, иммунофенотипирования и AI систем, интегрированных в электронные медицинские карты. Особое значение имеют стандартизация методик, экономическая оценка и мультицентровая валидация перед широким внедрением в практику.

Ключевые слова: сепсис, послеоперационные инфекционные осложнения, лейкоцитарный индекс интоксикации, нейтрофильно лимфоцитарное отношение, прокальцитонин, пресепсин, HLA DR, CD14/CD16, метагеномное секвенирование, искусственный интеллект.

Введение

Инфекция – одна из ведущих причин осложнений и летальности в хирургии. По оценкам Global Burden of Disease Study заболеваемость сепсисом в 2017 году составила 48,9 млн случаев, а количество связанных с ним смертей – около 11 млн. Анализ базы данных STOPERISK,

THE EVOLUTION OF EARLY DIAGNOSIS AND PREDICTION
OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN SURGERY: FROM
THE LEUKOCYTE INDEX OF INTOXICATION TO ARTIFICIAL
INTELLIGENCE

Shevchenko Yu.L., Fedyk O.V.*, Shcheparev I.S.

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Abstract. Objective. To summarize the evolution of laboratory and digital approaches to early diagnosis and prediction of infectious complications in surgery, from classical leukocyte intoxication indices to artificial intelligence-based systems.

Materials and methods. A targeted literature analysis was performed on leukocyte intoxication indices, composite hematologic indices (NLR, PLR, SII, DNI), biochemical markers (C reactive protein, procalcitonin, presepsin), novel hematology analyzer parameters (MDW), immunophenotypic markers (monocytic HLA DR, CD14/CD16 subsets), metagenomic next-generation sequencing (mNGS), and machine learning models for early sepsis detection.

Results. Classical leukocyte indices remain useful as inexpensive tools for risk stratification but are limited by subjectivity and low specificity for bacterial infection. Composite hematologic indices and MDW improve early sepsis detection by leveraging routinely available complete blood count data. Biochemical markers, particularly procalcitonin and presepsin, provide higher diagnostic and prognostic accuracy, yet are influenced by surgical trauma and require careful interpretation of their kinetics. Immunophenotypic markers of monocytes reflect functional reprogramming of innate immunity and allow assessment of immune dysregulation. mNGS markedly increases pathogen detection rates and shortens time to etiologic diagnosis, but its use is constrained by high cost and technical complexity. Machine learning models based on electronic health record data outperform traditional scores (SIRS, qSOFA) for early sepsis prediction, while facing challenges of overfitting, alarm fatigue and limited external validation.

Conclusions. Modern strategies for early detection of infectious complications in surgical patients should rely on integrated use of readily available hematologic and biochemical markers, immunophenotyping, and AI driven tools embedded in electronic health records. Standardization of assays, economic evaluation and multicenter validation are crucial prerequisites for widespread clinical implementation.

Keywords: sepsis, postoperative infectious complications, leukocyte intoxication index, neutrophil to lymphocyte ratio, procalcitonin, presepsin, monocyte distribution width, HLA DR, CD14/CD16, metagenomic next generation sequencing, artificial intelligence.

включивший 11 478 пациентов после плановых абдоминальных операций в Российской Федерации, показал, что послеоперационные осложнения развиваются у 4,5% оперированных, при этом инфекционные осложнения (раневая инфекция – 0,83%, сепсис – 0,35%) занимают второе место после хирургических операций и преиму-

* e-mail: fedykov@pirogov-center.ru

щественно манифестируют на 4–8-е сутки послеоперационного периода; 62% всех осложнений относятся к тяжёлым (III степень по Clavien–Dindo и выше). [1] В российских стационарах частота инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, существенно варьирует в зависимости от отделения и факторов риска: инфекции области хирургического вмешательства регистрируются с частотой 15–118 случаев на 1000 оперированных пациентов, инфекции кровотока – 3,5–12,2 на 1000 катетеро дней центральных сосудов, инфекции мочевыводящих путей – 4,1–8,8 на 1000 дней стояния катетеров, пневмонии – 7,9–23,9 на 1000 дней искусственной вентиляции лёгких [2]. В онкохирургии проблема усугубляется предшествующей неoadьювантной химиотерапией, которая приводит к значительному снижению CD4⁺, CD8⁺ лимфоцитов и NK-клеток, приводящему к глубокой иммуносупрессии [3].

О непреходящей актуальности проблемы инфекции в клинической хирургии свидетельствует капитальный научный труд Ю.Л. Шевченко «Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии», содержащий глубокий анализ бесценного опыта диагностики и прогнозирования инфекционных осложнений у наиболее тяжелой категории пациентов с внутрисердечной инфекцией [4].

Своевременная диагностика инфекционного процесса и раннее начало antimикробной терапии являются ключевыми факторами выживания: задержка назначения антибиотиков при тяжёлом сепсисе увеличивает летальность на 4–9% с каждым часом [5]. В связи с этим поиск надёжных, доступных и быстро определяемых биомаркёров, а также разработка систем раннего предупреждения на основе искусственного интеллекта (ИИ) имеют первостепенное значение для клинической хирургии. Обзор проследивает эволюцию лабораторных подходов к прогнозированию инфекционных осложнений – от классических лейкоцитарных индексов, предложенных в середине XX века, через «золотой стандарт» биохимических маркёров (С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин), к новым параметрам гематологических анализаторов (ширина распределения моноцитов – MDW), иммунофенотипическим маркёрам (HLA-DR, субпопуляции моноцитов CD14/CD16), дополнительным гематологическим индексам (NLR, PLR, DNI) и, наконец, к алгоритмам машинного обучения, интегрирующим мультимодальные данные электронных медицинских карт.

Патогенез синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и сепсиса: DAMPs vs PAMPs в хирургическом аспекте

Понимание молекулярных механизмов воспалительного ответа в хирургии необходимо для корректной интерпретации биомаркёров. Хирургическая операция сама по себе инициирует системный воспалительный ответ через высвобождение молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMPs, или «аларми-

ны» – HMGB1, eATP, белки S100, гистоны, HSP), которые активируют паттерн-распознающие рецепторы (PRRs, включая TLR2, TLR4, NLRP3) на клетках врождённого иммунитета [6]. При присоединении инфекции к DAMP-сигналам добавляются PAMPs (LPS, пептидогликан, флагеллин, бактериальная ДНК), что создаёт синергический эффект и может привести к «цитокиновому шторму». Современная модель сепсиса отвергает жёсткое разделение на «гипервоспалительную» и «иммуносупрессивную» фазы, представляя их как сосуществующие и конкурирующие про- и противовоспалительные пути, чей баланс определяет клиническую картину в каждый конкретный момент. В хирургическом контексте это означает, что послеоперационный ССВР (DAMP-опосредованный) и инфекционный сепсис (DAMP+PAMP) представляют собой не дискретные события, а точки на континууме, что затрудняет дифференциальную диагностику и подчёркивает роль специфичных биомаркёров [6].

Классические лейкоцитарные индексы интоксикации

Лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), впервые предложенный Я.Я. Кальф-Калифом в 1941 году, стал одним из первых количественных инструментов оценки выраженности бактериальной интоксикации [7]. Индекс рассчитывается по формуле, учитывающей соотношение миелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, плазматических клеток с одной стороны, и лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов – с другой. Нормальные значения ЛИИ составляют 0,32–0,92; повышение свидетельствует о нарастающем бактериальном воспалении, тогда как умеренный подъём указывает на ограниченность инфекционного процесса. ЛИИ по Кальф-Калифу широко применяется в хирургии, онкологии, комбустиологии и гинекологии для оценки тяжести состояния при воспалительных заболеваниях и гнойных инфекциях, а также для мониторинга эффективности лечения. В хирургической практике ЛИИ входит в протоколы наблюдения за больными распространённым гнойным перитонитом и абдоминальным сепсисом, где его динамика, наряду с показателями шкал SAPS-II и SOFA, позволяет определить пороговые критерии необходимости повторных saniрующих операций [7].

Модифицированные индексы и их сравнительная оценка

В.К. Островский с соавт. (1983) предложили упрощённую формулу ЛИИ, не требующую подсчёта плазматических клеток и миелоцитов, что позволяет использовать данные автоматического анализатора клеток крови [7]. Исследование М.И. Громова и соавт. (2023) показало, что упрощённый ЛИИ по Островскому (уЛИИ) демонстрирует тесную корреляцию с «эталонным» ЛИИ по Кальф-Калифу (r близок к 1,0) и при этом не повышается

при внутриклеточных небактериальных инфекциях, что обеспечивает его специфичность именно для бактериальной интоксикации. Многократное повышение уЛИИ наблюдалось в подгруппах пациентов с острыми воспалительно-деструктивными заболеваниями по сравнению со здоровыми лицами (1,34) и пациентами с хроническими локальными воспалительными процессами (2,35). Помимо индексов Кальф-Калифа и Островского, в клинической практике применяются индекс сдвига лейкоцитов по Яблучанскому, индекс Гаркави, индекс Рейса и индекс Кребса. Использование нейросетевого моделирования в исследовании на 82 пациентах с острым панкреатитом выявило, что индексы интоксикации по Кальф-Калифу (в модификации Костюченко и Хомича), Рейсу и Гаркави входят в число наиболее показательных параметров для прогнозирования течения заболевания [7]. Основными ограничениями классических лейкоцитарных индексов являются субъективность ручного подсчёта, межлабораторная вариабельность и невозможность надёжной дифференциации бактериальной и небактериальной этиологии ССВР. Тем не менее простота расчёта и отсутствие необходимости в дорогостоящих реактивах обеспечивают их сохраняющуюся актуальность, особенно в условиях ограниченных ресурсов.

Дополнительные гематологические индексы: NLR, PLR, SII, DNI

Наряду с классическими ЛИИ [8], в последнее десятилетие возрастает интерес к индексам, вычисляемым на основе автоматического общего анализа крови.

Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR)

Нейтрофильно лимфоцитарное отношение (NLR) рассматривается как простой и доступный маркёр системного воспаления, ассоциированный с риском послеоперационных инфекционных осложнений и тяжёлого течения сепсиса в различных популяциях, включая взрослых и детей [9]. Систематический обзор (2023), включивший данные о предиктивной ценности NLR для послеоперационных инфекционных осложнений, продемонстрировал суммарный $AUC = 0,84$ (95% ДИ 0,80–0,87), что свидетельствует о хорошей дискриминационной способности [10]. NLR показал умеренную чувствительность (0,77) и специфичность (0,69) в диагностике инфекций после ортопедических операций. Для лапароскопической радикальной гастрэктомии (169 пациентов) предоперационный NLR являлся независимым фактором риска SSI ($OR = 1,691$; 95% ДИ 1,211–2,417; $p = 0,003$) с $AUC = 0,758$. В колоректальной хирургии Шельгин Ю.А. и др. (2020) в систематическом обзоре и собственном исследовании 192 пациентов показали, что NLR на 3-и и 6-е послеоперационные сутки является предиктором инфекционных осложнений [11].

Другие индексы (PLR, SII, DNI)

Систематический обзор NLR, PLR, SII (systemic immune-inflammation index), SIRI (systemic inflammation

response index) и DNI (delta neutrophil index) показал, что все перечисленные индексы обладают предиктивной ценностью при различных воспалительных состояниях, при этом NLR и SII демонстрируют наибольшую доказательную базу. DNI – особенно перспективный маркёр для прогнозирования хирургических осложнений: в исследовании 69 пациентов, оперированных по поводу тубоовариального абсцесса, DNI оказался единственным маркёром, значимо повышенным как при интраоперационных, так и при послеоперационных осложнениях [12]. Принципиальным преимуществом NLR, PLR и SII является их доступность: расчёт производится по данным стандартного общего анализа крови, не требуя дополнительных затрат. Это делает данные индексы перспективным дополнением к классическим ЛИИ, особенно с учётом возможности их автоматического расчёта.

Классические биохимические биомаркёры

С-реактивный белок (CRP)

С-реактивный белок – белок острой фазы воспаления, синтезируемый гепатоцитами, – начинает повышаться в крови через 6–8 часов после начала инфекционного процесса, достигая пика через 48 часов. CRP является наиболее широко используемым воспалительным маркёром в неотложной и хирургической практике. По данным Woo и соавт. (2021), AUC CRP для прогнозирования сепсиса по критериям Sepsis-3 составляет 0,75 (95% ДИ 0,71–0,78) при пороговом значении 4,0 мг/дл с чувствительностью 69,7% и специфичностью 67,0% [13]. В послеоперационном контексте CRP имеет существенное ограничение: его концентрация повышается при любом хирургическом вмешательстве вследствие операционной травмы, что затрудняет дифференцировку между нормальным послеоперационным воспалительным ответом и развивающейся инфекцией. Тем не менее исследование, посвящённое колоректальной хирургии, показало, что на 4-й послеоперационный день CRP обладает чувствительностью 94,4% и специфичностью 64,6% в отношении инфекционных осложнений. Quirant-Sánchez и соавт. (2023) в проспективном исследовании 77 пациентов ОРИТ показали, что CRP на 3-и сутки после госпитализации значимо выше у пациентов, впоследствии развивших сепсис (182,9 vs 93,46 мг/мл; $p = 0,030$), при этом оптимальный порог $CRP > 106,90$ мг/мл обеспечивал чувствительность 74,19% и специфичность 69,49% в прогнозировании сепсиса (AUC 0,765) [14].

Прокальцитонин (PCT)

Прокальцитонин – предшественник кальцитонина, состоящий из 116 аминокислот, – в физиологических условиях синтезируется С-клетками щитовидной железы, при этом концентрация в плазме здоровых лиц не превышает 0,05 нг/мл. При бактериальной инфекции происходит массивная экстратиреоидная про-

дукция PCT (в лейкоцитах, печени, лёгких, кишечнике, почках), и уровень может превышать 100 нг/мл [15]. Клинически валидированные пороговые значения PCT включают: <0,25 нг/мл – исключение бактериальной инфекции; >0,5 нг/мл – диагностика локальной бактериальной инфекции; >2,0 нг/мл – системная инфекция (сепсис); >10 нг/мл – тяжёлый сепсис или септический шок. Важным преимуществом PCT является более раннее повышение по сравнению с CRP и возможность использования для определения длительности антибактериальной терапии [15].

Аналитические характеристики современных иммуноанализов PCT

Мультицентровое сравнение 10 коммерческих иммуноанализов PCT, проведённое Lipri и соавт. (2019), выявило значительную вариабельность результатов между платформами, что подчёркивает необходимость стандартизации [16]. Аналитическая оценка нового хемилюминесцентного иммуноанализа Beckman Coulter Access PCT продемонстрировала отличные характеристики: предел обнаружения (LoD) – 0,003 нг/мл, функциональная чувствительность (при CV 10%) – 0,003 нг/мл, общая аналитическая неточность – 3,1–4,3%. Корреляция с референтным методом BRAHMS PCT-sensitive Кryptor была превосходной ($r = 0,999$; $p < 0,001$) при среднем смещении всего 3,2%, а диагностическое согласие при пороговых значениях 0,5, 2,0 и 10 нг/мл составляло 98–100% [17]. Воспроизводимость Access PCT, оценённая в мультицентровом исследовании с протоколом CLSI EP05-A3, продемонстрировала CV 3,5–5,7% в диапазоне концентраций 0,090–77,03 нг/мл, корреляцию с VIDAS BRAHMS PCT $r = 0,99$, а также высокое согласие с платформами ARCHITECT BRAHMS PCT (96,9% при 0,5 нг/мл) и ELECSYS BRAHMS PCT (97,3% при 0,5 нг/мл) [17]. PCT может быть ложноположительным в ряде неинфекционных состояний, часто встречающихся в хирургии: обширные операции и травмы (PCT повышается в первые 24–48 часов после крупных вмешательств вне зависимости от инфекции, особенно при кардиохирургии с ИК и абдоминальной хирургии), массивные ожоги, кардиогенный шок и тяжёлая гемодинамическая нестабильность, а также применение ОКТЗ и других иммуномодуляторов. Эти ограничения существенно снижают специфичность PCT в раннем послеоперационном периоде и требуют динамической интерпретации с учётом кинетики маркера (период полувыведения PCT – около 24 часов) [15].

Использование PCT для контроля антимикробной терапии является одним из наиболее применимых направлений. Исследование Вершининой М.Г. и соавт. (2022) показало, что применение прокальцитонинового теста для коррекции антибактериальной терапии способствует более раннему прекращению приёма антибактериальных препаратов, что снижает нежелательные эффекты и риск формирования антибиотикорезистентности [18]. Нормализация уровня PCT может служить

критерием для прекращения антибиотикотерапии, способствуя оптимизации лечения и сокращению сроков пребывания в стационаре. Рекомендации SSC 2021 также поддерживают использование PCT-ориентированной стратегии для деэскалации антимикробной терапии в ОРИТ [5].

Пресепсин (sCD14-ST) – маркер бактериальной инфекции с хирургической специфичностью

Пресепсин (растворимый субтип CD14 – sCD14-ST) представляет собой фрагмент рецептора CD14, высвобождающийся в кровоток при активации моноцитов после распознавания бактериальных липополисахаридов. Концентрация пресепсина в плазме коррелирует с тяжестью сепсиса и его исходом. Уникальной характеристикой пресепсина в хирургическом контексте является то, что его уровень не подвержен значительным колебаниям при тяжёлой травме, ожогах или инвазивных хирургических вмешательствах. В проспективном исследовании 114 пациентов после плановой колоректальной хирургии (у 27 из которых развились инфекционные осложнения) пресепсин не демонстрировал выраженных изменений непосредственно после операции, но значительно повышался на 4-е и 6-е послеоперационные сутки при развитии инфекционных осложнений (AUC 0,79 на 6-е сутки) [19]. В отличие от CRP и PCT, которые значительно повышались сразу после операции вне зависимости от наличия инфекции, пресепсин повышался только в ответ на инфекционное осложнение [19]. Систематический обзор и мета-анализ (2023, HSROC-модель) диагностической эффективности пресепсина для послеоперационных инфекционных осложнений подтвердил его потенциал как раннего маркера в стратификации риска хирургических пациентов [20]. В колоректальной хирургии (77 пациентов с КРР) предоперационный уровень sCD14-ST >330 пг/мл ассоциировался с 5,5-кратным увеличением риска осложнений (OR 5,5; 95% ДИ 1,1–28,2), 7-кратным – ССВР (OR 7,0; 95% ДИ 1,3–36,7) и 13-кратным – органной дисфункцией (OR 13,0; 95% ДИ 1,1–147,8). У пациентов с органной дисфункцией уровень пресепсина был значимо выше на 3-и сутки после операции. В кардиохирургии пилотное исследование (33 пациента) продемонстрировало, что пресепсин повышается после операции раньше, чем PCT и CRP, однако медианные значения до 2-х послеоперационных суток остаются ниже порога инфекции (600 пг/мл), тогда как PCT значительно превышает свой порог 0,5 нг/мл. Это свидетельствует о более «специфичном» профиле пресепсина по отношению к хирургической травме. Пресепсин также валидирован как независимый предиктор послеоперационной летальности при плановых кардиохирургических вмешательствах. Мониторинг пресепсина в периоперационном периоде у кардиохирургических больных продемонстрировал его прогностическую ценность в качестве предиктора развития послеоперационных осложнений [21].

Ширина распределения моноцитов (MDW) – инновационный гематологический параметр

Моноциты являются одними из первых клеток-репондеров врождённого иммунитета при инфекции. При сепсисе происходит функциональное репрограммирование моноцитов с морфологическими изменениями, выражающимися в увеличении и гетерогенности клеточного объёма. Параметр MDW (Monocyte Distribution Width) отражает дисперсию распределения объёмов моноцитов и измеряется автоматически на гематологических анализаторах серии Beckman Coulter DxH с использованием технологии volume, conductivity and scatter (VCS). MDW был одобрен FDA в 2019 году в качестве индикатора раннего сепсиса (Early Sepsis Indicator, ESId) и может быть получен одновременно с общим анализом крови (CBC) без дополнительных затрат и образцов крови.

Диагностическая эффективность MDW

Проспективное когортное исследование Crouser и соавт. (2017) на 1320 пациентах двух отделений неотложной помощи показало, что MDW наилучшим образом дифференцирует сепсис от всех прочих состояний: AUC = 0,79 (95% ДИ 0,73–0,84), чувствительность 77%, специфичность 73% при пороговом значении 20,5 [22]. Отрицательная предсказательная ценность нормального MDW составила 97%. Комбинация MDW с числом лейкоцитов (WBC) значимо повышала AUC до 0,89 по сравнению с 0,81 для WBC отдельно ($p < 0,01$). В расширенном мультицентровом исследовании (2158 пациентов из трёх академических центров, Crouser и соавт., 2020) подтверждено, что аномальный MDW ($\geq 20,0$) вне зависимости от других параметров SIRS или qSOFA ассоциировался с приблизительно 6-кратным увеличением шансов обнаружения сепсиса по Sepsis-2 и 4-кратным – по Sepsis-3 в течение 12 часов после поступления. Комбинация MDW с qSOFA значимо улучшала диагностическую точность по сравнению с qSOFA в отдельности [23].

Сравнительная эффективность MDW, CRP и PCT

Сравнительные данные нескольких исследований представлены в таблице:

| Исследование | n | MDW AUC | CRP AUC | PCT AUC | WBC AUC | Критерии |
|------------------------|-------|---------|---------|---------|---------|----------|
| Crouser и соавт., 2017 | 1 320 | 0,79 | – | – | 0,81 | Sepsis-2 |
| Crouser и соавт., 2019 | 2 158 | 0,73 | – | – | – | Sepsis-3 |
| Woo и соавт., 2021 | 549 | 0,71 | 0,75 | 0,76 | 0,61 | Sepsis-3 |
| Meraj и соавт., 2023 | 111 | 0,87 | 0,80 | 0,86 | 0,60 | SOFA |
| Polilli и соавт., 2020 | – | 0,74 | – | 0,69 | – | Sepsis-2 |

Woo и соавт. (2021) продемонстрировали, что при оптимальном пороге MDW обладает наивысшей чувствительностью (83,0%) среди исследованных маркеров по сравнению с CRP (69,7%) и PCT (76,6%), а также наивысшей отрицательной предсказательной ценностью (84,9%) [13]. При этом AUC MDW статистически не отличался от AUC CRP и PCT, но достоверно превосходил

AUC WBC. Meraj и соавт. (2023) в исследовании 111 пациентов подтвердили, что MDW демонстрирует диагностическую точность, сопоставимую с PCT (AUC 0,874 vs 0,861) и превосходящую CRP (0,796) и WBC (0,599), при пороговом значении 20,24 U (чувствительность 93,8%, специфичность 70%) [24]. Важно, что у 5 пациентов с отрицательным PCT ($< 0,05$ нг/мл) MDW был повышен, и у 3 из них впоследствии развился сепсис, что свидетельствует о потенциально более раннем выявлении инфекции по MDW. Woo и соавт. (2021) установили, что у иммунокомпromетированных пациентов (злокачественные новообразования, химиотерапия, нейтропения) оптимальный порог MDW повышается до 22,0 (vs 19,0 у иммунокомпетентных), а AUC всех биомаркеров снижается [13]. Это подтверждает необходимость интерпретации MDW с учётом иммунного статуса пациента, что особенно важно в онкохирургии. Данные о применении MDW в ОПИТ показывают, что медианное значение MDW у пациентов с сепсисом на момент поступления в ОПИТ составляет 30,9 (IQR 25,6–36,0), что выше, чем в отделениях неотложной помощи (24,0–25,5); предложен порог MDW = 24,63 для ОПИТ [25]. Это свидетельствует о зависимости пороговых значений от тяжести состояния пациентов и условий исследования. Тип антикоагулянта существенно влияет на значения MDW: образцы, собранные в K3-EDTA, дают систематически более высокие значения, чем K2-EDTA, что требует установления различных пороговых значений. Время от венепункции до анализа (рекомендуется < 4 часов при комнатной температуре, оптимально < 2 часов), температура хранения образца и присутствие избыточного дегриза в крови также влияют на результат. Принципиальным преимуществом MDW является то, что параметр измеряется автоматически в составе общего анализа крови на анализаторе DxH 900 за 20 минут, не требует дополнительных реактивов, образцов крови или затрат. Результаты CBC, как правило, доступны раньше результатов биохимических исследований (CRP, PCT), что позволяет использовать MDW для скрининга ещё до того, как клиницист заподозрит сепсис. В странах с ограниченными ресурсами возможность прогнозирования сепсиса по CBC без дополнительных тестов способна значительно сократить расходы и ускорить начало лечения.

Имунофенотипические маркёры

HLA-DR на моноцитах и индекс сепсиса

Снижение экспрессии HLA-DR на циркулирующих моноцитах (MHLA-DR) признано надёжным маркером иммунопаралича – состояния, предрасполагающего к развитию инфекционных осложнений у пациентов в критическом состоянии. MHLA-DR отражает утрату способности моноцитов к презентации антигенов и, следовательно, к активации Т-лимфоцитов. Quirant-Sánchez и соавт. (2023) провели проспективное исследование 77 неврологических пациентов ОПИТ. У пациентов, впоследствии с

развившимся сепсисом (71%), на 3-и сутки наблюдалась значимо более низкая экспрессия MHLA-DR ($81,7 \pm 16,2$ vs $88,5 \pm 12,1$; $p < 0,05$) и более высокий индекс сепсиса (отношение NCD64/MHLA-DR: $0,19$ vs $0,08$; $p < 0,01$) [14]. Оптимальный порог MHLA-DR $\leq 72,80\%$ обеспечивал специфичность $89,47\%$ при чувствительности $45,31\%$. Авторы предложили алгоритм мониторинга, включающий одновременную оценку CRP, MHLA-DR и индекса сепсиса на 3-и сутки после поступления в ОРИТ [14].

Субпопуляции моноцитов CD14/CD16

Моноциты крови подразделяются на три основные субпопуляции: классические ($CD14^{++} CD16^{-}$), промежуточные ($CD14^{++} CD16^{+}$) и неклассические ($CD14^{+} CD16^{++}$), различающиеся по функциям и времени жизни. При сепсисе наблюдается выраженная перестройка субпопуляционного состава моноцитов с увеличением доли промежуточных и неклассических форм. Было показано, что при сепсисе происходит существенное смещение субпопуляционного состава моноцитов: количество $CD14^{+}/CD16^{+}$ моноцитов возрастает до $>50\%$ всех моноцитов и >500 клеток/мкл, что сопровождается изменением экспрессии HLA DR, CD11b и CD33 и коррелирует с повышением IL 6, отражая иммунный дисбаланс при септицемии [25]. Данные о роли моноцитов в прогрессировании сепсиса подчёркивают, что функциональное репрограммирование моноцитарного звена является ключевым патогенетическим механизмом, объединяющим как иммунофенотипические маркёры (HLA-DR, CD14/CD16), так и гематологические параметры (MDW).

Дополнительные биомаркёры: IL-6 и лактат

Интерлейкин-6 (IL-6) – провоспалительный цитокин, высвобождающийся в ответ на повреждение тканей, – является одним из наиболее ранних маркёров системного воспаления. Повышение IL-6 коррелирует с тяжестью инфекции и риском послеоперационных осложнений. В ортопедической хирургии серийное определение IL-6 (до операции, через 24 часа и 7 суток после) показало его ценность как суррогатного маркёра послеоперационных осложнений. В спинальной хирургии IL-6 продемонстрировал более высокую точность в ранней диагностике инфекций области хирургического вмешательства (SSI) по сравнению с PCT и TNF- α . Билетер и соавт. (2009) на когорте 1757 пациентов с тяжёлой травмой (ISS > 16) показали, что ранние уровни PCT, IL-6 и 24-часовой клиренс лактата являются полезными индикаторами развития септических осложнений: комбинация этих маркёров позволяет стратифицировать риск инфекции в первые сутки после госпитализации [26]. Сывороточный лактат и корреляция IL-6, лактата и CRP с воспалением и исходом были изучены у 50 пациентов, оперированных по поводу перитонита, где все три маркёра значимо коррелировали со степенью сепсиса и прогнозом [27]. Рекомендации SSC 2021 подчёркивают роль лактата как маркёра тканевой

гипоперфузии при сепсисе и рекомендуют его измерение для ранней стратификации, а также как маркер успеха терапии [5].

Микробиологическая диагностика: от посева крови к mNGS

MALDI-TOF масс-спектрометрия

Масс-спектрометрия MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight) позволяет идентифицировать микроорганизмы из положительных гемокультур в течение минут (вместо 24–48 часов при классических методах). Мета-анализ показал, что быстрая идентификация возбудителя с помощью MALDI-TOF MS ассоциирована со снижением 28-дневной летальности (OR $0,28$; 95% ДИ $0,12-0,66$; $p = 0,004$) и может быть экономически эффективной стратегией [28].

Метагеномное секвенирование нового поколения (mNGS)

mNGS представляет собой «гипотеза-свободный» подход, позволяющий одновременно обнаруживать бактерии, вирусы, грибы и паразиты непосредственно из клинических образцов. Сравнительные исследования показывают [29]:

- Частота положительного обнаружения mNGS значимо выше, чем у стандартных посевов: $74,4-88,2\%$ vs $12,1-47,9\%$ ($p < 0,001$);
- Среднее время до результата: $1,0-1,4$ дня (mNGS) vs $4,8-5,9$ дней (посев);
- 28-дневная летальность в группе mNGS – $47,3\%$ vs $62,2\%$ в группе без mNGS ($p = 0,043$) в когорте пациентов с сепсисом и инфекцией кровотока;
- mNGS особенно эффективен для обнаружения вирусов, *Mycobacterium tuberculosis*, атипичных патогенов и смешанных инфекций.

Ограничения mNGS включают высокую стоимость, сложность биоинформатического анализа, высокий фон ДНК хозяина в цельной крови ($99,9\%$) и необходимость оптимизации протоколов пробоподготовки. Тем не менее улучшение выживаемости потенциально обеспечивает экономическую эффективность через снижение смертности.

Клинические оценочные шкалы в контексте биомаркёров

Sepsis-2 и Sepsis-3

Современная диагностика сепсиса основывается на двух основных определениях. Sepsis-2 (1992/2001) базируется на критериях CCBP (SIRS) в сочетании с доказанной инфекцией. Sepsis-3 (2016) определяет сепсис как жизнеугрожающую органную дисфункцию вследствие дисрегулируемого ответа организма на инфекцию, оцениваемую по шкале SOFA (≥ 2 баллов) [30], при этом для скрининга в отделениях неотложной помощи предложена упрощённая шкала qSOFA. Анализ данных из мультицентрового исследования Crouser и соавт. (2020) показал,

что qSOFA обладает ограниченной чувствительностью для раннего выявления сепсиса в условиях приёмного отделения (чувствительность отдельных компонентов: тахипноэ – 20,3%, изменение сознания – 11,7%, гипотензия – 15,8%), тогда как MDW значимо дополняет как SIRS, так и qSOFA. Комбинация MDW + qSOFA повышает AUC с 0,67 (qSOFA отдельно) до 0,76 для всех пациентов и до 0,74 для иммунокомпromетированных больных [23].

Шкалы прогноза в хирургии (APACHE II, SOFA, MPI)

В хирургическом контексте наиболее значимы следующие шкалы:

| Шкала | Год | Назначение | Ключевые особенности |
|-----------|------|--|--|
| APACHE II | 1985 | Прогнозирование летальности в ОРИТ | 12 физиологических параметров + возраст + хронический статус; диапазон 0–71 баллов |
| SOFA | 1996 | Оценка органной дисфункции при сепсисе | 6 систем органов, ≥ 2 баллов = критерий Sepsis-3 |
| MPI | 1987 | Прогнозирование исхода при перитоните | Учитывает возраст, пол, источник, длительность, характер экссудата |
| qSOFA | 2016 | Скрининг сепсиса в приёмном отделении | Тахипноэ ≥ 22 , изменение сознания, АДсисст ≤ 100 мм рт. ст. |

Динамика SOFA используется для мониторинга органной дисфункции: увеличение суммарного балла SOFA наблюдалось у 44% умерших пациентов против 20% выживших ($p < 0,001$) [31]. MPI является специфической хирургической шкалой для прогнозирования исхода при перитоните, позволяющей стратифицировать пациентов в группы риска при абдоминальном сепсисе [32].

Искусственный интеллект в прогнозировании инфекционных осложнений

Применение искусственного интеллекта (ИИ), включая машинное обучение (ML) и глубокое обучение (DL), для прогнозирования сепсиса на основе данных электронных медицинских карт (ЭМК) является одним из наиболее динамично развивающихся направлений. Систематический обзор 2025 года, охватывающий 52 исследования, установил, что AI-модели демонстрируют AUC 0,79–0,96 для раннего выявления сепсиса, значительно превосходя традиционные шкалы SIRS и qSOFA (AUC qSOFA = 0,64 на тех же когортах) [32]. ML-модели, основанные на данных витальных функций, лабораторных показателей и демографической информации, способны предсказать ухудшение состояния за 2–6 часов до клинического распознавания сепсиса. Наиболее эффективные алгоритмы включают:

- Gradient-boosted decision trees (XGBoost) – наиболее часто используемая модель с AUROC до 0,91 на внутренней тестовой выборке;
- LSTM-сети (Long Short-Term Memory) – модель SepsisAI на основе LSTM достигла чувствительности 97,05% и специфичности 96,75% на уровне пациен-

тов, выдавая предупреждение за медиану 6 часов до клинического подтверждения сепсиса;

- Трансформерные модели – ансамбль gradient-boosted trees и transformer encoder для предсказания бактериемии и грам-принадлежности возбудителя в момент забора гемокультуры;
- Дикий лес (Random Forest) – стабильная производительность в прогнозировании хронических критических состояний, ассоциированных с сепсисом.

Конкретные клинические системы поддержки принятия решений

TREWS (Targeted Real-Time Early Warning Score): Проспективная мультицентровая оценка показала, что подтверждение тревоги в течение 3 часов ассоциировано с более быстрым началом терапии. TREWS продемонстрировал AUC = 0,97 на внутренней валидации [34]. Epic Sepsis Model (ESM): При независимой внешней валидации (Университет Мичигана, 2021) ESM показал значительно более низкую производительность, чем заявлялось: AUC $\approx 0,63$, что подчёркивает проблему обобщаемости проприетарных моделей [35]. В обновлённом проспективном исследовании (2024) (145 885 обращений, два госпиталя) ESMv1 продемонстрировал чувствительность всего 14,7% в 6-часовом окне и 41,5% на всём горизонте госпитализации. Эти данные критически важны, поскольку Epic является наиболее распространённой ЭМК-системой в мире. Система HERACLES (Lausanne University Hospital) интегрирует AI-алгоритм ретроспективной классификации пациентов с подтверждённым, вероятным или опровергнутым сепсисом каждые 6 часов [36]. Современные AI модели для раннего предупреждения сепсиса (SepsisAI и аналогичные LSTM/ML подходы) демонстрируют AUROC 0,79–0,96 и способны предсказывать развитие сепсиса за несколько часов до клинического распознавания, однако их влияние на смертность остаётся неоднородным и требует дальнейших проспективных исследований [37]. Систематические обзоры AI основанных систем раннего предупреждения показывают, что внедрение ML оповещений может ускорять начало антибактериальной терапии примерно на 1,5–2 часа и в отдельных исследованиях сопровождаться снижением органной дисфункции и летальности, но результаты между центрами существенно различаются [38]. Обзор AI powered EWS подчёркивает, что для снижения «усталости от тревог» ключевое значение имеют динамические пороги, контекстно зависимое и многоуровневое оповещение, ансамблевые модели и использование методов explainable AI, тогда как высокая доля ложноположительных тревог повышает когнитивную нагрузку, способствует нецелевому назначению антибиотиков и снижению доверия к системам [35]. Дополнительную обеспокоенность вызывают алгоритмические предвзятости, вопросы конфиденциальности данных и необходимость регуляторного надзора (FDA De Novo для SaMD, европейские MDR/IVDR), а также то, что высокая производительность AI систем на внутренних

выборках (AUC до 0,90–0,97) нередко снижается до ~0,63 при внешней валидации [39]. Применение нейросетевого моделирования в хирургическом контексте показало перспективные результаты. На базе данных 82 пациентов с острым панкреатитом нейросетевой анализ выявил наиболее информативные параметры для прогнозирования течения заболевания, включая лейкоцитарные индексы интоксикации, сонографические показатели и биохимические параметры [40]. Это демонстрирует возможность интеграции классических гематологических индексов в современные алгоритмы ИИ. Машинное обучение на данных ЭМК позволяет предсказывать вероятность бактериемии и, в ряде моделей, грам класс возбудителя уже на этапе назначения гемокультуры, демонстрируя AUC порядка 0,80–0,90 и превосходя традиционные клинические правила, что потенциально может оптимизировать эмпирический выбор антибиотиков [41].

Интеграция биомаркёров: мультипараметрический подход

Анализ представленных данных свидетельствует о том, что ни один отдельный биомаркёр не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для надёжной ранней диагностики инфекционных осложнений в хирургии. Наиболее перспективным подходом представляется комбинирование маркёров различных уровней:

- Уровень 1 – скрининг (минуты): MDW + WBC (из CBC), NLR, витальные функции → первичная стратификация риска;
- Уровень 2 – подтверждение (часы): CRP, PCT, пресепсин → верификация инфекционной этиологии;
- Уровень 3 – идентификация возбудителя (часы–сутки): MALDI-TOF MS, mNGS → быстрое определение патогена;
- Уровень 4 – иммунный мониторинг (сутки): HLA-DR на моноцитах, субпопуляции CD14/CD16, индекс сепсиса → оценка иммунного статуса и прогноз;
- Интеграционный уровень – ИИ: ML-алгоритмы, объединяющие мультимодальные данные ЭМК → непрерывная предиктивная аналитика.

Комбинация MDW и qSOFA продемонстрировала значимое улучшение диагностической точности (AUC до 0,76–0,78) по сравнению с отдельными компонентами. Quirant-Sánchez и соавт. предложили комбинированный алгоритм мониторинга, включающий CRP (>106,90 мг/мл) и MHLA-DR (≤72,80%) на 3-и сутки для стратификации риска развития сепсиса в ОРИТ. Пресепсин, в свою очередь, демонстрирует уникальную «хирургическую специфичность», поскольку не повышается в ответ на операционную травму, что делает его особенно ценным для послеоперационного мониторинга в комбинации с CRP.

Экономические аспекты диагностических стратегий

Экономическая целесообразность диагностических стратегий является критически важным фактором для

практического внедрения. MDW не требует дополнительных реактивов, образцов крови или затрат, измеряется в составе стандартного CBC. PCT примерно в 4 раза дороже CRP, однако PCT ориентированная антибиотикотерапия сокращает длительность антимикробного лечения, что компенсирует затраты на определение и снижает риск антибиотикорезистентности. mNGS – наиболее дорогой метод, не покрываемый базовым медицинским страхованием в большинстве стран, однако улучшение выживаемости (28-дневная летальность 47,3% vs 62,2%) потенциально обеспечивает экономическую эффективность. MALDI-TOF MS может быть экономически эффективным благодаря снижению смертности и оптимизации антибиотикотерапии [42].

Заключение и перспективы

Эволюция подходов к прогнозированию инфекционных осложнений в хирургии представляет собой непрерывный процесс – от полуэмпирических лейкоцитарных индексов Кальф-Калифа к высокоточным автоматизированным биомаркёрам, методам быстрой идентификации патогенов и интеллектуальным системам поддержки принятия решений. Каждое поколение диагностических инструментов не отменяет предыдущее, а дополняет его, формируя многоуровневую систему мониторинга.

Ключевые тенденции развития включают:

- Внедрение MDW как рутинного скринингового параметра в составе CBC, не требующего дополнительных затрат;
- Использование дополнительных гематологических индексов (NLR, PLR, SII) как доступных предикторов послеоперационных осложнений;
- Мониторинг иммунного статуса (HLA-DR, CD14/CD16) для выявления иммунопаралича;
- Использование PCT для управления длительностью антибиотикотерапии с целью снижения антибиотикорезистентности;
- Применение пресепсина как хирургически-специфичного маркёра, устойчивого к операционной травме;
- Быстрая идентификация патогенов с помощью MALDI-TOF MS и mNGS;
- Интеграция мультимодальных данных в ML-алгоритмы для непрерывного предиктивного мониторинга;
- Критическая оценка AI-систем с учётом проблемы «усталости от тревог», обобщаемости моделей и этических аспектов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Заболотских И.Б., Мусаева Т.С., Трембач Н.В. и др. Эпидемиология неблагоприятных исходов в плановой абдоминальной хирургии: результаты проспективного наблюдательного многоцентрового исследования // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2025. – №3. – С.51-63. [Zabolotskikh IB, Musaeva TS, Trembach NV, et al. Adverse outcomes epidemiology in elective abdominal surgery: results of a prospective observational multicenter study. *Annals of Critical Care*. 2025; 3: 51-63. (In Russ.)] doi: 10.21320/1818-474X-2025-3-51-63.

2. Орлова О.А., Тутельян А.В., Замятин М.Н., Акимкин В.Г. Эпидемиологическая диагностика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, на современном этапе // Медицинский алфавит. – 2019. – №3(32). – С.5-10. [Orlova OA, Tutelyan AV, Zamyatin MN, Akimkin VG. Epidemiological diagnosis of infections associated with provision of medical care at current state. *Alphabetum medicinae*. 2019; 3(32): 5-10. (In Russ.)] doi: 10.33667/2078-5631-2019-3-32(407)-5-10.
3. Яровой С.К., Хороненко В.Э., Сугаипов М.-Э., Зигангирова Н.А. Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения в онкохирургии. Что делать при исчерпании возможностей классической противомикробной терапии // ПМЖ. – 2025. – №10. – С.28-33. [Yarovoy SK, Khoronenko VE, Sugaipov ME, Zigangirova NA. Postoperativa infectiosis et inflammatoriae complicationes in oncosurgery. Quid faciam cum possibilitates therapiae antimicrobialis classicae defatigatae sunt. *Permanens residentiae*. 2025; 10: 28-33. (In Russ.)] doi: 10.32364/2225-2282-2025-10-4.
4. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии // Монография. – М.: Династия, 2015. – 448 с. [Shevchenko YuL. Surgical treatment of infective endocarditis and the basis of purulent septic cardiac surgery. Moscow: Dynasty, 2020. 424 p. (In Russ.)]
5. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021; 47: 1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
6. Cicchinelli S, Pignataro G, Gemma S, et al. PAMPs and DAMPs in Sepsis: A Review of Their Molecular Features and Potential Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(2): 962. doi: 10.3390/ijms25020962.
7. Громов М.И., Рысев А.В., Журавлев Ю.Ф. и др. Лейкоцитарный индекс интоксикации по В.К. Островскому как критерий оценки бактериальной инфекции // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2023. – №1-82(2). – С.53-58. [Gromov MI, Rysev AV, Zhuravlev YuF, et al. Leukocyte index of intoxication according to V. K. Ostrovskii as a criterion for assessing bacterial infection. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2023; 182(2): 53-58. (In Russ.)] doi: 10.24884/0042-4625-2023-182-2-53-58.
8. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Мазайшвили К.В. Лейкоцитарные индексы в прогнозировании и лечении инфекционных осложнений у кардиохирургических больных // Клиническая медицина и патфизиология. – 1996. – №2. – С.16-18. [Shevchenko YuL, Matveev SA, Mazaishvili KV. Leukocyte indices in praedictione et curatione complicationum infectiosarum in chirurgia cordis aegros. *Medicinam Clinicam et Pathophysiologiam*. 1996; 2: 16-18. (In Russ.)]
9. Zhong X, Ma A, Zhang Z, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker for severe pediatric sepsis. *Transl Pediatr*. 2021; 10(3): 657-665. doi: 10.21037/tp-21-47.
10. Islam MM, Satici MO, Eroglu SE. Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index, and delta neutrophil index: An extensive literature review. *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 2024; 24(1): 8-19. doi: 10.4103/tjem.tjem_198_23.
11. Шельгын Ю.А., Сухина М.А., Набиев Э.Н. и др. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, как биомаркер инфекционных осложнений в колоректальной хирургии (собственные данные, систематический обзор и метаанализ) // Колопроктология. – 2020. – №19(4). – С.71-92. [Shelygin YuA, Sukhina MA, Nabiev EN, et al. Ratio neutrophil-lymphocytas sicut biomarker complicationum infectiosarum in chirurgia colorectalis (own data, systematic review and meta-analysis). *Koloproktologia*. 2020; 19(4): 71-92. (In Russ.)] doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-4-71-92.
12. Halilzade Mİ, Taş EE. The role of delta neutrophil index and other markers in prognosis of tubo-ovarian abscess and prediction of surgical adverse events. *Medicine*. 2025; 104: 34(e44075). doi: 10.1097/MD.00000000000044075.
13. Woo A, Oh DK, Park C-J, et al. Monocyte distribution width compared with C-reactive protein and procalcitonin for early sepsis detection in the emergency department. *PLoS ONE*. 2021; 16(4): e0250101. doi: 10.1371/journal.pone.0250101.
14. Quirant-Sánchez B, Plans-Galván O, Lucas E, et al. HLA-DR Expression on Monocytes and Sepsis Index Are Useful in Predicting Sepsis. *Biomedicines*. 2023; 11(7): 1836. doi: 10.3390/biomedicines11071836.
15. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med*. 2019; 57(9): 1308-1318. doi: 10.1515/cclm-2018-1181.
16. Lippi G, Salvagno GL, Gelati M, et al. Analytical Evaluation of the New Beckman Coulter Access Procalcitonin (PCT) Chemiluminescent Immunoassay (Basel). 2020; 10(3): 128. doi: 10.3390/diagnostics10030128.
17. Esposito JE, D'Amato M, Parruti G, Polilli E. Monocyte Distribution Width for Sepsis Diagnosis in the Emergency Department and Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2025; 26(15): 7444. doi: 10.3390/ijms26157444.
18. Вершинина М.Г., Стериополо Н.А., Иванов А.М., Малышев М.Е. Стратегия контроля антимикробной терапии с использованием прокальцитонинового теста в клинической практике // Кремлёвская медицина. Клинический вестник. – 2022. – №3. – С.41-45. [Vershinina MG, Steriopololo NA, Ivanov AM, Malyshev ME. Monitoring of antimicrobial therapy with procalcitonin test in clinical practice. *Kremlin medicina. Volume Bulletin*. 2022; 3: 41-45. (In Russ.)] doi: 10.26269/gu5y-7794.
19. Amanai E, Nakai K, Saito J, et al. Usefulness of presepsin for the early detection of infectious complications after elective colorectal surgery, compared with C-reactive protein and procalcitonin. *Scientific Reports*. 2022; 12(1): 3960. doi: 10.1038/s41598-022-06613-w.
20. Lu CY, Kao CL, Hung KC, et al. Diagnostic efficacy of serum presepsin for postoperative infectious complications: a meta-analysis. *Frontiers Immunology*. 2023; 14: 1320683. doi: 10.3389/fimmu.2023.1320683.
21. Попов Д.А., Плющ М.Г., Овсенко С.Т. и др. Мониторинг уровня sCD14-ST (пресепсина) в периоперационном периоде у кардиохирургических больных // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – №3. – С.30-35. [Popov DA, Plyush MG, Ovseenko ST, et al. SCD14-ST (presepsin) level monitoring in cardiac surgical patients during perioperative period. *Anesthesiology atque intensive cura*. 2013; 3: 30-35. (In Russ.)]
22. Crouser ED, Parrillo JE, Seymour CW, et al. Improved early detection of sepsis in the ED with a novel monocyte distribution width biomarker. *Chest*. 2017; 152(3): 518-526. doi: 10.1016/j.chest.2017.04.183.
23. Crouser ED, Parrillo JE, Seymour CW, et al. Monocyte distribution width enhances early sepsis detection in the emergency department beyond SIRS and qSOFA. *Crouser et al. Journal of Intensive Care*. 2020; 8(33). doi: 10.1186/s40560-020-00446-3.
24. Meraj F, Shaikh S, Maqsood S, et al. Monocyte Distribution Width, a Novel Biomarker for Early Sepsis Screening and Comparison with Procalcitonin and C-Reactive Protein. *J Lab Physicians*. 2023; 15: 294-299. doi: 10.1055/s-0042-1758666.
25. Esposito JE, D'Amato M, Parruti G, Polilli E. Monocyte Distribution Width for Sepsis Diagnosis in the Emergency Department and Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2025; 26(15): 7444. doi: 10.3390/ijms26157444.
26. Billeteer A, Turina M, Seifert B, et al. Early serum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: useful indicators of septic infections in severely traumatized patients. *World Journal of Surgery* 2009; 33(3): 558-66. doi: 10.1007/s00268-008-9896-y.
27. Первова О. В., Черданцев Д. В., Шапкина В. А., и др. Интраабдоминальная инфекция: принципы клинико-лабораторного мониторинга // Сибирское медицинское обозрение. 2018; 1: 27-35. [Pervova OV, Cherdantsev DV, Shapkina VA, et al. Intraabdominal infection: the principles of clinical and laboratory monitoring. *Siberian Medical Review*. 2018; 1: 27-35. (In Russ.)] doi: 10.20333/2500136-2018-1-27-35.
28. Kim WY, Jeong ES, Kim I, Lee K. Clinical Utility of Rapid Pathogen Identification for Detecting the Causative Organisms in Sepsis: A Single-Center Study in Korea. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2018; 2018: 1698241. doi: 10.1155/2018/1698241.
29. Qin C, Zhang S, Zhao Y, et al. Diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing in sepsis and bloodstream infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023; 13: 1117987. doi: 10.3389/fcimb.2023.1117987.
30. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
31. Vincent JL, 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; 22(7): 707-10. doi: 10.1007/BF01709751.

32. Yadav S, Suthar R, Meena R, et al. A prospective study of effectiveness of Mannheim peritonitis index scoring system in predicting the morbidity and mortality in peritonitis due to hollow viscous perforation. *International Surgery Journal*. 2020; 7(7), 2255-2260. doi: 10.18203/2349-2902.isj20202832.
33. Li F, Wang S, Gao Z, et al. Harnessing artificial intelligence in sepsis care: advances in early detection, personalized treatment, and real-time monitoring. *Front Med (Lausanne)*. 2025; 11: 1510792. doi: 10.3389/fmed.2024.1510792.
34. Adams R, Henry KE, Sridharan A, et al. Prospective, multi-site study of patient outcomes after implementation of the TREWS machine learning-based early warning system for sepsis. *Nat Med*. 2022; 28: 1455-60. doi: 10.1038/s41591-022-01894-0.
35. Wong A, Otlles E, Donnelly JP, et al. External Validation of a Widely Implemented Proprietary Sepsis Prediction Model in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med*. 2021; 181(8): 1065-1070. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.2626.
36. Despraz J, Matusiak R, Nektarijevic S, et al. CHUV Sepsis consortium. An artificial intelligence-powered learning health system to improve sepsis detection and quality of care: a before-and-after study. *NPJ Digit Med*. 2026; 9(1): 106. doi: 10.1038/s41746-025-02180-2.
37. Gupta A, Chauhan RGS, Shreekumar A. Improving sepsis prediction in intensive care with SepsisAI: A clinical decision support system with a focus on minimizing false alarms. *PLOS Digital Health* 2024. doi: 10.1371/journal.pdig.0000569.
38. Al-Juhani A, Desoky R, Iskander Z, et al. Advances in Data-Driven Early Warning Systems for Sepsis Recognition and Intervention in Emergency Care: A Systematic Review of Diagnostic Performance and Clinical Outcomes. *Cureus* 2025; 17(8): e89882. doi: 10.7759/cureus.89882.
39. Downing NL, Rolnick J, Poole SF, et al. Electronic health record-based clinical decision support alert for severe sepsis: a randomised evaluation. *BMJ Qual Saf*. 2019; 28(9): 762-768. doi: 10.1136/bmjqs-2018-008765.
40. Ельский И.К., Васильев А.А., Смирнов Н.Л. Использование нейросетевого моделирования для прогнозирования течения острого панкреатита // Хирургическая практика. – 2021. – №4. – С.23-32. [Yelskiy IK, Vasylyev AA, Smirnov NL. Using neural network modeling to predict the course of acute pancreatitis. *Surgical practice*. 2021; 4: 23-32. (In Russ.)] doi: 10.38181/2223-2427-2021-4-23-32.
41. Bhavani SV, Lonjers Z, Carey KA, et al. The Development and Validation of a Machine Learning Model to Predict Bacteremia and Fungemia in Hospitalized Patients Using Electronic Health Record Data. *Crit Care Med*. 2020; 48(11): e1020-e1028. doi: 10.1097/CCM.0000000000004556.
42. Stevenson M, Forsyth JE, Hossain A, et al. ADAPT-Sepsis collaborators. Cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic duration for hospitalized patients with sepsis. *Crit Care*. 2025; 29(1): 508. doi: 10.1186/s13054-025-05732-w.