



**ТРАКИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ
СТАРА ЗАГОРА**

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ХИРУРГИЧЕСКИ БОЛЕСТИ И АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ

Д-р Евгени Николаев Димитров

***ПРОГНОСТИЧНА ОЦЕНКА НА ПАЦИЕНТИ С УСЛОЖНЕНИ
ИНТРААБДОМИНАЛНИ ИНФЕКЦИИ***

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертационен труд

за присъждане на образователна и научна степен „доктор“

Научна специалност „обща хирургия“

Шифър 03.01.37

Научен ръководител: Проф. д-р Йовчо Йовчев, д.м.

Научен консултант: Проф. д-р Красимира Халачева, д.м.

Стара Загора, 2022

Дисертационният труд е написан на 193 стандартни машинописни старници, съдържа 38 таблици и 62 фигури. Библиографският списък включва 383 заглавия, като 5 от тях са на кирилица и 378 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насочен за официална защита на разширено заседание на Катедрен съвет на Катедра „Хирургически болести и анестезиология” на Медицински факултет към Тракийски университет – Стара Загора.

Дисертантът работи като асистент в същата катедра и като хирург в Клиника по хирургически болести при УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович”- АД, град Стара Загора.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 18 януари 2023 година, от 13:00 часа в Академичната зала на Медицински факултет на Тракийски Университет – Стара Загора, съобразно заповед на ректора № 3308/13.10.22 пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Ташко Делийски, д.м.н.
2. Проф. д-р Гено Киров, д.м.н.
3. Проф. д-р Димитър Буланов, д.м.
4. Проф. д-р Таньо Кавръков, д.м.
5. Доц. д-р Даниел Вълчев, д.м.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на Тракийски Университет – Стара Загора и са на разположение в канцеларията на „Научен отдел” на Медицински факултет – Стара Загора.

Забележка: Номерата на таблиците и фигурите в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ВЪВЕДЕНИЕ	5
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	7
3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	9
4. РЕЗУЛТАТИ	23
5. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИ.....	67
6. ИЗВОДИ	69
7. ПРИНОСИ	71
8. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА	72
9. РЕЗЮМЕ НА АНГЛИЙСКИ ЕЗИК	75

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

<i>уИИИ</i> – усложнени интраабдоминални инфекции	<i>ДЧ</i> – дихателна честота
<i>ЛУИИИ</i> – леки усложнени интраабдоминални инфекции	<i>t</i> – аксиларна температура
<i>ТУИИИ</i> – тежки усложнени интраабдоминални инфекции	<i>НМС</i> – нарушен ментален статус
<i>ТУИИС</i> – тежък усложнен интраабдоминален сепсис	<i>CRP</i> - С-реактивен протеин
<i>3-и СОД</i> – трети следоперативен ден	<i>PCT</i> - Прокалцитонин
<i>SIRS</i> – системен инфламаторен отговор	<i>WBC</i> – левкоцити
<i>КТ/СТ</i> – компютърна томография	<i>Neu</i> – неутрофили
<i>МО</i> – микроорганизъм	<i>Лут</i> – лимфоцити
<i>АБ</i> – антибиотик	<i>RBC</i> – еритроцити
<i>ИО</i> – интензивно лечение	<i>Hb</i> – хемоглобин
<i>ССЗ</i> – сърдечно-съдови заболявания	<i>Ht</i> – хематокрит
<i>ДЗ</i> – дихателни заболявания	<i>PLT</i> – тромбоцити
<i>ЕЗ</i> – ендокринологични заболявания	<i>Cr</i> – креатинин
<i>ЗОС</i> – заболявания на отделителната с-ма	<i>Ur</i> – урея
<i>НЗ</i> – неврологични заболявания	<i>Na</i> – натрий
<i>ОЗ</i> – онкологични заболявания	<i>K</i> – калий
<i>ХЗ</i> – хематологични заболявания	<i>Fb</i> – фибриноген
<i>ПЗ</i> – психични заболявания	<i>pO₂</i> – парциално налягане на кислород
<i>AUROC</i> – Area Under Receiver Operating Characteristic curve	<i>HCO₃⁻</i> – бикарбонатни йони
<i>SOFA</i> - Sequential Organ Failure Assessment	<i>mHLA-DR</i> – моноцитна експресия на HLA-DR
<i>WSES SSS</i> – World Society of Emergency Surgery Sepsis Severity Score	<i>CM</i> – класически моноцити
<i>C-PIRO</i> - Calgary Predisposition, Infection, Response, and Organ dysfunction	<i>IM</i> – междинни моноцити
<i>SIRS</i> – Системен възпалителен отговор	<i>NM</i> – некалсически моноцити
<i>СН</i> – систололно налягане	<i>CD</i> – cluster of differentiation
<i>САН</i> – средно артериално налягане	<i>nCD64</i> – неутрофилна експресия на nCD64
<i>СЧ</i> – сърдечна честота	<i>nCD16</i> - неутрофилна експресия на nCD16
	<i>Tregs</i> – Т-регулаторни лимфоцити
	<i>sCD163</i> – разтворим CD163
	<i>PBPS</i> – панел биомаркери за благоприятен изход
	<i>PBPM</i> - панел биомаркери за фатален изход

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Връщайки се назад във времето, в края на XIX и началото на XX век усложнените интраабдоминални инфекции (уИАИ) са завършвали фатално в 90% от случаите, което основно се дължи на преобладаващия терапевтичен подход [Barie P, 2004]. Сто години по-късно, в края на XX век, благодарение развитието на оперативните методики, интензивното лечение и приложението на антибиотични медикаменти, нивата на смъртност намаляват до < 25% [Dellinger EP et al. 1985]. През последните години глобалните мултицентрични проучвания съобщават за още по-осезаема редуция на смъртността в интервала от 9% до 10,5% [Sartelli M, et al. (WISS Study) 2015; Sartelli M, et al. (PIPAS Study) 2019; Sartelli M, et al. (CIAOW Study) 2014]. В наши дни уИАИ са причина за 1/5 от сепсиса в интензивните звена, което ги нарежда на 2-ро място след пневмонията като източник на инфекциозна болестност и смъртност [Finfer S, et al. 2004; Vincent JL, et al. 2009]. По данни на НЗОК за интервала 2017 г. - 2020 г. смъртните случаи вследствие уИАИ регистрирани по клинична пътека №195 „Оперативно лечение при остър перитонит“ в България са 933 [Е. Димитров, Г. Минков, и кол. 2021 г.]. Значителна част от смъртните случаи са София град – 168 случая, а най-малко в област Смолян – 1 случай, а средната хоспитална смъртност, настъпила вследствие уИАИ е 5.3%. Високи нива на смъртност за периода 2017 г. - 2020 г. се отчитат в област Перник – 27.6%, а най-ниски в област Смолян – 0.7%. За съжаление представената извадка на НЗОК е непълна, тъй като голяма част от уИАИ са отчетени като придружаващо заболяване в други клинични пътеки.

Усложнените интраабдоминални инфекции са важна нозологична единица за заболяемост и се свързват с лоша прогноза [Sartelli M, et al. 2013]. Те засягат големи и разнородни групи от населението, което затруднява създаването на общ лечебен подход и подчертава необходимостта от индивидуален подход при вземането на решения.

Описани са множество фактори, които влияят върху прогнозата при пациенти с уИАИ, а именно напреднала възраст, неправилно хранене, предшестващи заболявания, имunosупресия, персистиращ перитонит, сепсис, септичен шок, лош контрол на инфекциозния източник, органи увреждания, продължителна хоспитализация преди лечението, нозокомиални инфекции [Sartelli M, et al. 2015]. Ранната оценка на уИАИ е от решаващо значение за определяне тежестта на заболяването и агресивността на

терапията. Диференцирането на пациентите с по-висок риск от смърт може да промени лечебния план в ранен стадий. Това от своя страна налага необходимостта от търсене на специфични прогностични методи, които да определят резултатите на комплексното лечение в един ранен етап, когато неблагоприятният изход може все още да бъде избегнат.

Прогнозирането на смъртността с помощта на биомаркери представлява бърз и лесен начин за предоставяне на адекватна информация за риска от фатален изход при всеки един пациент. Прогностичните биомаркери осигуряват информация за вероятния изход от заболяването и могат да помогнат за оценка на терапевтичното поведение. Нито един биомаркер при уИАИ към момента не се използва рутинно при хирургични пациенти. Понастоящем прокалцитонинът (PCT) и С-реактивният протеин (CRP) са най-широко използваните биомаркери, но за съжаление имат ограничени възможности относно прогнозата на крайния изход.

Продължава търсенето на нови отличителни биомаркери, които да се използват при прогнозиране на различни заболявания, в т.ч. и в случаите на уИАИ. Налице е ясна клинична необходимост от проследяване ефекта от прилаганото лечение, създавайки допълнителни възможност в един ранен етап то да бъде променено или допълнено. Ключът към прогнозиране на изхода при уИАИ може би е някъде между баланса на про-инфламаторния и анти-инфламаторния отговор в организма спрямо наличната инфекция. Това налага да разгледаме про- и анти-инфламаторните биомаркери с най-висока точност за предсказване на неблагоприятния изход, описани в литературата.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. Цел:

Да се намерят достоверни маркери, които в един ранен етап на уИАИ да прогнозираят изхода и тежестта на състоянието, както и при възможност да доведат до промяна на терапевтичния подход чрез отчитане на ефективността и параметрите на лечебната стратегия.

2. Задачи:

2.1. *Да се създаде и анализира ефективността на класификация, отразяваща тежестта на уИАИ, каквато към момента липсва в клиничната практика.*

2.2. *Да се анализират прогностичните способности на използваните скорови системи, приети за създаване на класификацията, отразяваща тежестта на уИАИ.*

2.3. *Да се оценят основните характеристики на пациенти с уИАИ (възраст, пол, коморбидност, произход на инфекцията, разпространение и предоперативна продължителност на перитонита, вид на ексудата, следоперативни усложнения) използвани като предиктори за тежестта и изхода от заболяването.*

2.4. *Да се проучат нови прогностични фактори и да се направи анализ на периперативните клиничните параметри при пациенти с уИАИ.*

2.5. *Да се съпоставят маркери при оценката на периперативните рутинните лабораторни показатели от периферната кръвна картина, биохимичния и кръвно-газовия анализ при пациенти с уИАИ.*

2.6. *Да се проучи ролята и да се определи значението на неутрофилната експресия на CD16 и CD64, моноцитната експресия на HLA-DR, моноцитните*

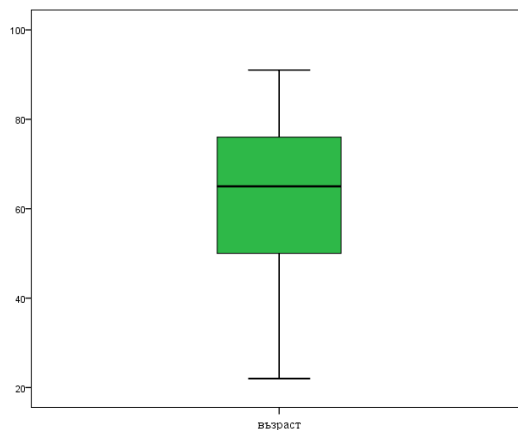
субпопулации ($CD14^{++}CD16^{-}$; $CD14^{+}CD16^{+}$, $CD14^{++}CD16^{+}$ и $CD14^{+}CD16^{++}$), регулаторните Т-лифоцити ($CD4^{+}CD25^{+}CD127^{low/neg}$) и серумната концентрация на $sCD163$ като маркери за прогноза при пациенти с уИИИ.

2.7. Да се предложи и проучи панел от изследваните прогностични имунологични биомаркери, който да оцени значението му при оценката на риска от фатален изход при пациентите с уИИИ.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

За период от ноември 2018 до август 2021 в Клиниката по хирургически болести (КХБ) при УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“ град Стара Загора бяха оперирани 62 пациенти с усложнени интраабдоминални инфекции. Петдесет и осем (93.5%) от тях бяха хоспитализирани чрез Спешно отделение (СО), 2 (3.2%) от Отделение по пулмология, 1 (1.6%) от Клиника по ендокринология и 1 (1.6%) от Клиника по обща и оперативна хирургия.

Предоперативната диагноза беше определена стъпаловидно чрез клинична оценка, образни методи и лабораторни изследвания, а на базата на интраоперативната находка беше поставена и окончателната диагноза. Разпределението по полова принадлежност беше както следва: 27 жени (43.5%) и 35 мъже (56.5%). Установихме медианна възраст 65 години с интерквартилен обхват (IQR) 49.5 – 76.25 години (*Фиг.1*). Най-младият пациент беше на 22 години, а най-възрастният на 91 години.



Фигура 1. Медианна възраст на изследваната пациентска група

Разпределение на групата според източника на инфекция

Причината за възникване на уИАИ при всички пациенти беше установена по време на операция. При шестима (9.7%) уИАИ настъпи вследствие усложнен онкологичен процес в коремната кухина, а при останалите 56 (90.3%) произходът беше неонкологичен. Най-честа причина в изследваната от нас група бяха заболявания от хепатобилиарен произход – при 22 (35.5%), на второ място възпаление с деструкция на апендикса – при 15 (24.2%), причина от страна на стомаха или дуоденума – при 12

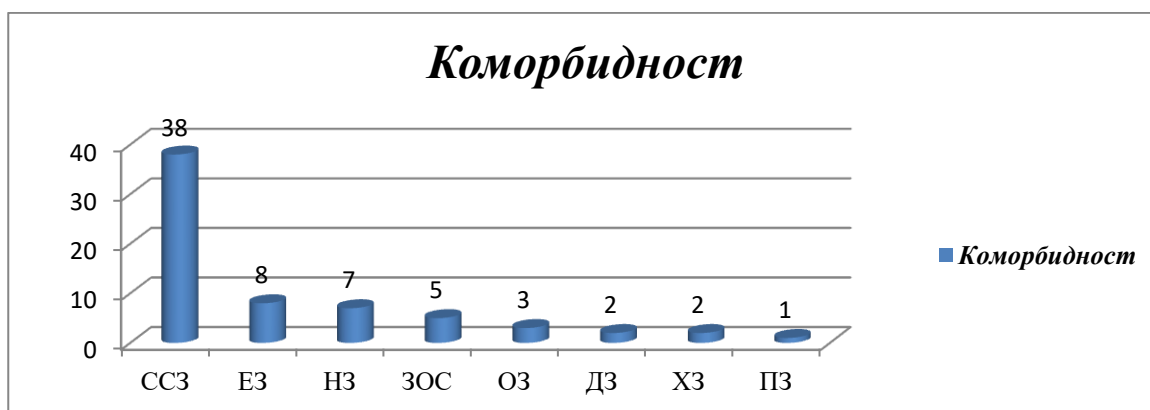
(19.4%), заболяване на дебелото черво – 7 (11.3%), гинекологични причини - 4 (6.5%) и на последно място – тънкочревен произход при 2 пациенти (3.2%) (**Фиг.2**).



Фигура 2. Източник на уИАИ

Съпътстващи хронични заболявания в изследваната група

Проведеното лечение беше изцяло съобразено с наличието на установена към момента на приема коморбидност. Общо 45 пациента (72.6%) имаха в различна степен едно или повече придружаващи заболявания (**Фиг.3**).



Фигура 3. Сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), ендокринни заболявания (ЕЗ), неврологични заболявания (НЗ), заболявания на отделителната система (ЗОС), онкологични заболявания (ОЗ), дихателни заболявания (ДЗ), хематологични заболявания (ХЗ) и психични заболявания (ПЗ)

Разпределение на групата според наличните симптоми

Клиничен преглед извършихме при всичките проучени в групата пациенти (100%), като 43 (69.4%) бяха с положителен симптом на перитонеално дразнене, а 29

(46.8%) с изразена мускулна резистентност (*Табл.1*). Общо при 45 (72.6%) имаше промяна в чревната перисталтика – при 5 (8.1%) тя се оцени като липсваща, при 28 (45.2%) като вяла, при 2 (3.2%) като усилена и при 10 (16.1%) като преодоляваща. Осем (12.9%) пациенти заемаха принудително положение в леглото, при 3 (4.8%) коремът беше балониран, при 3 (4.8%) се палпираше подлежаща формация и при 2 (3.2%) липсваше подвижност на коремна стена при дишане.

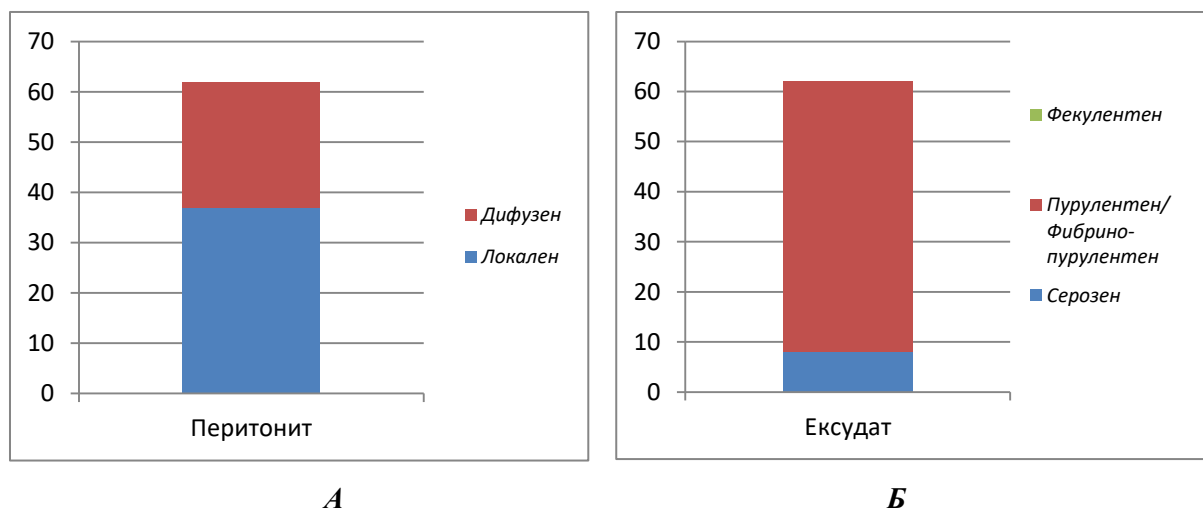
Към момента на прием в клиниката, обзорна рентгенография беше извършена при 56 (90.3%) пациенти, при други 30 (48.4%) абдоминална ехография, а при 9 (14.5%) компютърна аксиална томография (КАТ). Чрез тези образни методи се установи наличие на хидро-аерични сенки (ХАС) при 44 (71%) пациенти. Свободна течност се установи при 10 (16.1%) пациента, а свободен газ при 9 (14.5%). Патологична формация в перитонеалната кухина се отчете при 5 (8.1%) пациенти.

Таблица 1. Клинични и образни находки

<u>Клинични симптоми</u>		<u>Пациенти, брой (%)</u>
Палпаторна болезненост		62 (100)
Мускулна резистентност		29 (46.8)
Симптом на Блумберг		43 (69.4)
Симптом на Мендел		15 (24.2)
Симптом на Мърфи		12 (19.4)
Симптом на Ортнер		3 (4.8)
Чревна перисталтика	липсваща	5 (8.1)
	вяла	28 (45.2)
	усилена	2 (3.2)
	преодоляваща	10 (16.1)
Принудително положение		8 (12.9)
Балонаж		3 (4.8)
Палпируема формация		3 (4.8)
Респираторна неподвижност		2 (3.2)
<u>Образни изследвания</u>		
Хидро-аерични сенки	множество	21 (33.9)
	единични	23 (37.1)
Свободен газ		9 (14.5)
Свободна течност		10 (16.1)
Патологична кокарда		5 (8.1)

Разпределение според вида на перитонита и ексудата

Локален перитонит установихме при 37 (59.7%) от изследваните пациенти, а при други 25 (40.3%) разпространението беше определено като дифузно (**Фиг.4 А**). Според вида на ексудата - при 8 (12.9%) от тях беше серозен, а в 54 (87.1%) пурулентен или фибрино-пурулентен. Нямаше нито един пацент с диагностициран фекулентен излив (**Фиг.4 Б**).



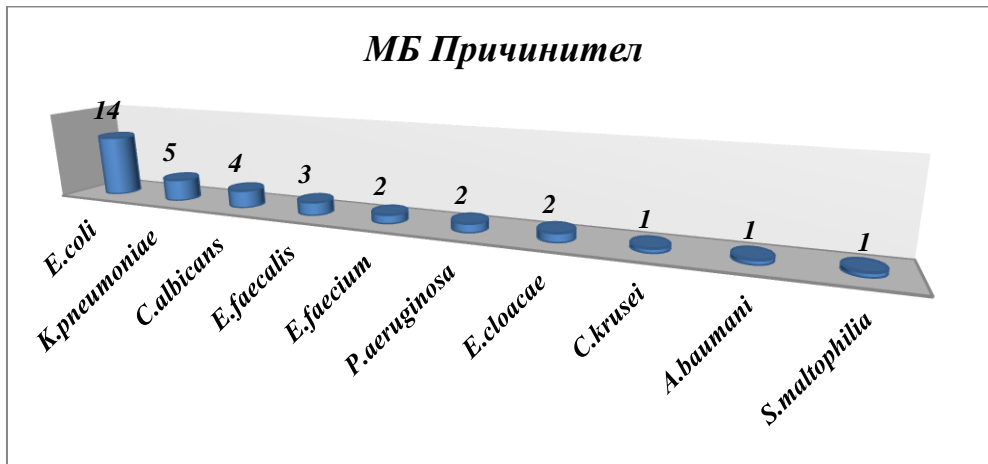
Фигура 4. Разпределение на групата според вида на А. перитонита и Б. ексудата

Микробиологична находка

Интраоперативно от всички пациенти беше изпратен в лабораторията по микробиология перитонеален материал /ексудат/ за верифициране на микробиологичен причинител. При 33 (53.2%) не бяха изолирани причинители на инфекцията. Останалите 29 (46.8%) позитивираха по един или два патогенни микроорганизми (МО).

При 24 (38.7%) болни се изолираха МО от бактериален произход, а при 5 (8%) – от гъбичен. Най-често срещаната бактериална находка беше *Escherichia coli* – при 14 (22.6%) пациента, като при 3 същата беше в комбинация с *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* или *Stenotrophomonas maltophilia*. Втора по честота се оказа *Klebsiella pneumoniae* – при 5 (8%) пациенти (при 1 в комбинация с *E. coli*), следвана от *Enterococcus faecalis* – при 3 (4.8%) като при един в комбинация с *Candida albicans*, *Enterococcus faecium* – при 2 (3.2%), *Enterobacter cloacae* – при 2 (3.2%) като при един в комбинация с *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* – при 2 (3.2%), *Acinetobacter baumannii* – при 1 (1.6%) и *Stenotrophomonas maltophilia* – при 1 (1.6%) в комбинация с *E. coli*.

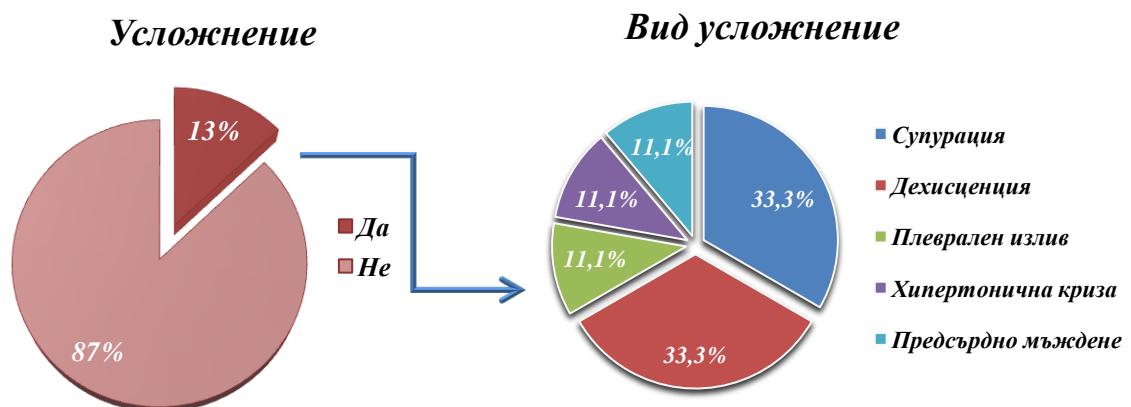
Изолираха се и два вида гъбични патогени от род Candida: C.albicans – при 4 (6.4%) болни като при един в комбинация с E. faecalis и C.krusei при един (1.6%) (Фиг.5).



Фигура 5. Разпределение на пациентите според МБ изолат

Следоперативни усложнения

В следоперативния период при 8 (12.9%) пациенти от проучваната група се установиха усложнения - пет (8%) бяха настъпили от страна на хирургичната интервенция (3 със супурация и 2 с дехисценция); при други двама (3.2%) усложнения бяха нехирургични – 1 хипертонична криза и 1 предсърдно мъждене; при 1 (1.6%) пациент установихме комбинирано усложнение – дехисценция и плеврален излив (Фиг.6).



Фигура 6. Разпределение на групата според настъпилите следоперативни усложнения

Изследване на единични параметри

При всички пациенти предоперативно и на 3-и следоперативен ден

анализирахме следните клинични показатели: аксиларна температура, систолно артериално налягане, средно артериално налягане, дихателна честота, сърдечна честота, ментален статус; лабораторни показатели от периферната и диференциалната кръвна картина: хемоглобин, хематокрит, еритроцити, левкоцити, неутрофили, лимфоцити, тромбоцити; биохимични показатели: CRP, креатинин, урея, серумни концентрации на натрий, калий, ASAT, ALAT, общ и директен билирубин, общ белтък, албумин, лактат; хемостазен показател: фибриноген (само предоперативно); показатели от кръвно-газовия анализ: pO₂, HCO₃⁻, pH.

Показателите бяха отчетени при всички 62 пациенти, а на 3-и СОД при 60, тъй като 2 пациенти починаха преди вторичното изследване. Нивата на неутрофили и лимфоцити предоперативно измерихме при 61 пациенти (при 1 се установи апаратна грешка), а на 3-и СОД при 59 пациенти (2 починаха и при 1 се установи апаратна грешка). Нивата на лактат регистрирахме при 61 пациенти, като при 1 беше отчетена апаратна грешка. Нивата на фибриноген проследихме оперативно при 57 пациенти.

За оценка на лимфоцитната, моноцитната и неутрофилната функция беше проведено флоуцитометрично определяне на нивата на експресия на следните CD маркери, определени като процент позитивни клетки и/или средна флуоресцентна интензивност (mean of fluorescence intensity, MFI) в периферна кръв, обработена съгласно инструкциите на фирмата производител Beckman Coulter на флоуцитометър Cytomix FC500 (Beckman Coulter) : *моноцитни маркери* - CD14, HLA-DR, CD16 (Фиг.7,8), маркери на *регулаторни Т лимфоцити* – CD4, CD25, CD127 (Фиг.9) и *неутрофилни маркери*– CD64 (Фиг.10), CD16 (Фиг.11). За определяне нивата на разтворимия моноцитен активационен маркер (soluble CD163 – sCD163) в серум на пациенти с уИАИ и здрави контроли, използвахме ELISA кит (Elabscience Biotechnology, Inc., United States) съгласно приложените от производителя инструкции.

На всеки един пациент изследвахме горепосочените показатели предоперативно и на 3-ти следоперативен ден. Получените резултати бяха сравнени с тези при 31 здрави контроли. До провеждането на флоуцитометричното изследване биологичният материал се съхраняваше на стайна температура, като нито една проба не беше охлаждана или замразявана.

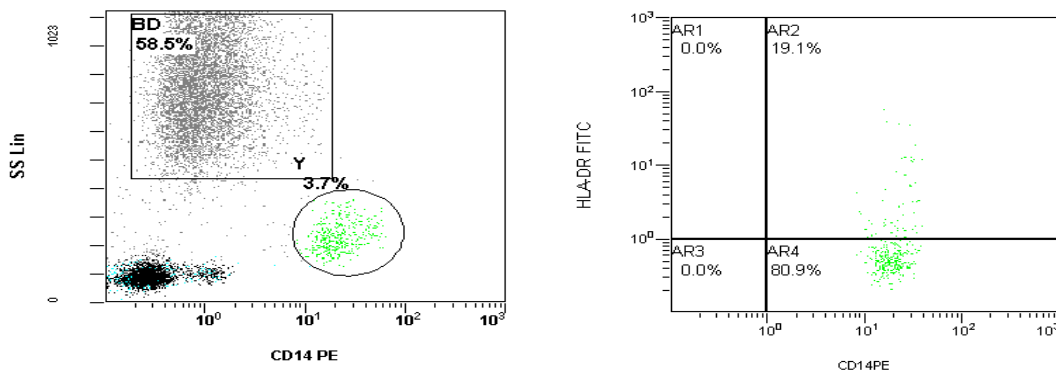
ФЛОУЦИТОМЕТРИЧЕН АНАЛИЗ

В проби от свежа периферна кръв проучихме експресията на повърностните

клетъчни маркери, събрани в епруветка с ЕДТА антикоагулант. Аликвоти от 100 мкл кръв бяха инкубирани за 15 мин. на тъмно с посоченото от фирмата производител количество на готови за употреба моноклонални антитела (протокол 1: anti-HLA-DR FITC, anti-CD14 PE, anti-CD64 PC5, anti-CD16 PC7; протокол 2: anti-CD25 FITC, anti-CD127 PE, anti-CD3 PC5, anti-CD4 PC7), всички закупени от Beckman Coulter (USA). Lyse/no wash процедура беше приложена на автоматична система TQ-Prep Workstation&Immunoprep Reagent system (Beckman Coulter, USA). Минимум от 10^5 събития за всяка проба бяха отчетени на Cytomics FC500 флоуцитометър и анализирани с помощта на CXP software (Beckman Coulter, USA)

Определяне на HLA-DR експресия на моноцити

Първоначално моноцитите бяха маркирани (гейтирани) от останалите клетъчни популации на базата на експресията на специфичен повърхностен маркер CD14, след което извършвахме и изследване на експресията на HLA-DR (моно-параметрична хистограма) като процент HLA-DR позитивни моноцити. Използваше се подходяща изотипна контрола за идентифициране на позитивна и негативна популация. Експресията на HLA-DR върху моноцити беше определена при 60 (96.8%) пациенти предоперативно, тъй като при 2 (3.2%) пробата от периферна кръв беше съсирена, а на 3-и следоперативен ден при 59 пациенти – при 1 пробата от периферна кръв беше съсирена и 2 починаха преди деня на взимане.



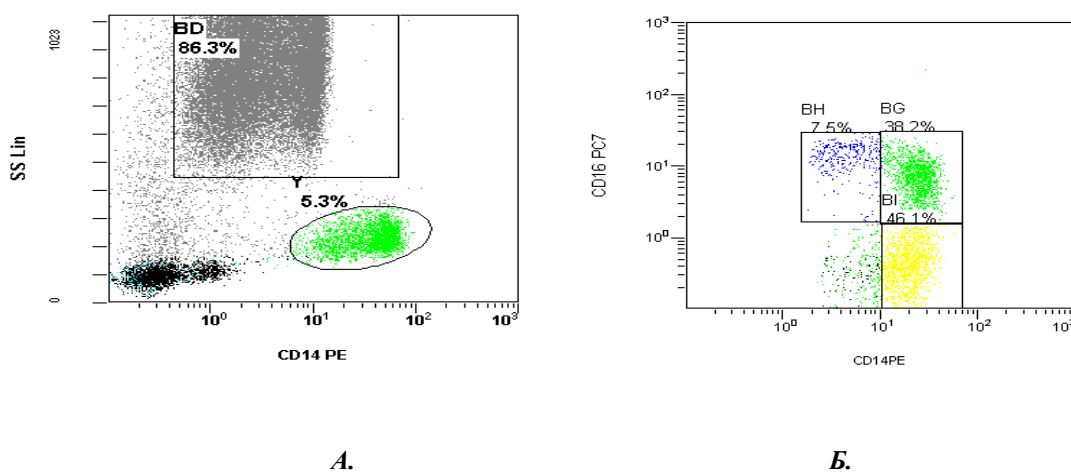
A.

B.

Фигура 7. Моноцитна HLA-DR експресия определена флоуцитометрично в периферна кръв на УИАИ. (А) CD14 vs side scatter (SS) dot-plot хистограма, позволяваща гейтиране за CD14⁺ моноцити – 3.7% (Y); (Б) CD14 vs HLA-DR двойна хистограма, гейтирана на CD14⁺ моноцити, позволяваща гейтиране на CD14⁺HLA-DR⁺ моноцити – 19.1% (AR2).

Определяне на CD16 експресията на моноцитите

На базата на експресията на CD14 и CD16, разделихме моноцитите на следните субпопулации: CD16 негативни (CD14⁺⁺CD16⁻) и CD16 позитивни (CD14⁺⁺CD16⁺ и CD14⁺CD16⁺⁺). Тези субпопулации бяха определени предоперативно при 59 (95.2%) пациенти, тъй като при 3 (4.8%) пробата от периферна кръв беше съсирена. На 3-и следоперативен ден експресията на CD14⁺⁺CD16⁻ беше установена при 54 (87.1%) пациенти - 2 (3.2%) починаха преди деня на вземане на пробата и при 6 (9.7%) пробата беше съсирена, експресията на CD14⁺⁺CD16⁺ и CD14⁺CD16⁺⁺ при 55 (88.7%) пациенти - 2 (3.2%) починаха и при 5 (8%) пробата беше съсирена.

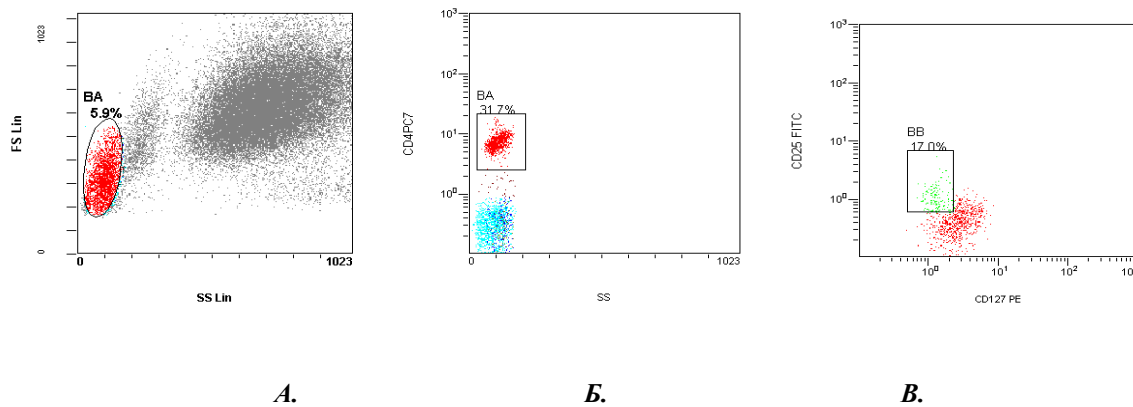


Фигура 8. Моноцитна CD 16 експресия определена флоуцитометрично в периферна кръв на пациент с уИАИ. (А) CD14 vs side scatter (SS) dot-plot хистограма, позволяваща гейтиране за CD14⁺ моноцити – 5.3% (Y); (Б) CD14 vs CD16 двойна хистограма, гейтирана на CD14⁺ моноцити, позволяваща гейтиране за CD14⁺⁺CD16⁻/CD14⁺⁺CD16⁺/CD14⁺CD16⁺⁺ моноцити – 46.1% (BI); 38.2% (BG) и 7.5% (BH) съответно.

Определяне на CD4+CD25+CD127^{low/neg} T regs

За идентифициране на популацията на CD4+CD25+CD127^{low/neg} T клетки беше използван 3-цветен флоуцитометричен анализ (CD4-PC7/CD25-FITC/CD127-PE). 1). Маркиране на лимфоцитите на базата на размер (FS) и гранулираност (SS) 2). Маркиране на CD4⁺ T лимфоцитите на базата на SS/CD4 dot-plots анализ 3). След гейтирането на CD4⁺ T лимфоцитите, CD4+CD25+CD127^{low/neg} клетките бяха селектирани на базата на CD25/CD127 dot-plots анализ и резултатите изразени като процент на CD4+CD25+CD127^{low/neg} клетки от тоталните CD4⁺ клетки. Предоперативно изследвахме наличието на експресия на CD4+CD25+CD127^{low/neg} при 61 (98.4%) пациенти, тъй като при 1 (1.6%) пробата от периферна кръв беше

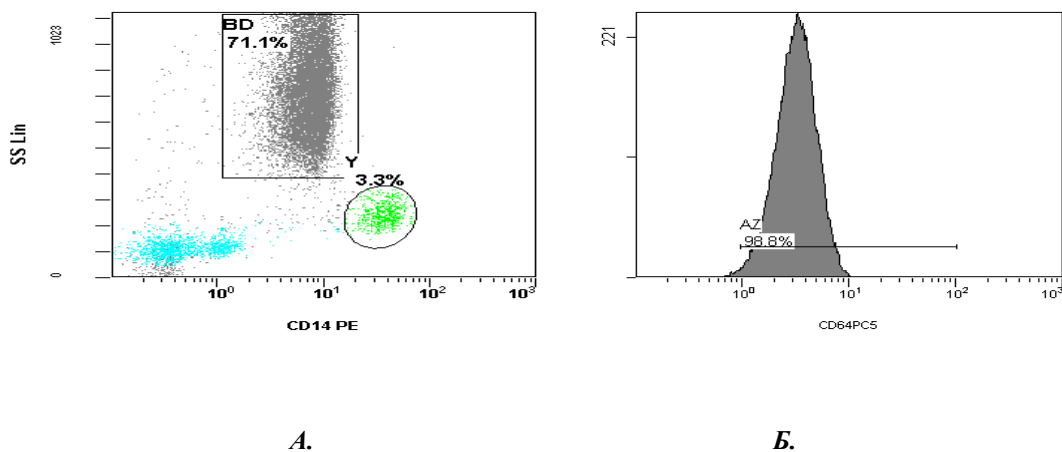
съсирена, апри други на 3-ти следоперативен ден при 55 (88.7%) пациенти – при 5 (8%) пробата от периферна кръв беше съсирена и 2 (3.2%) починаха преди деня на взимане на пробата.



Фигура 9. Флоуцитометрично определяне на $CD4^+CD127^{low/neg}$ T регулаторни лимфоцити в периферна кръв. (A) forward scatter (FS) vs side scatter (SS) dot-plot хистограма, позволяваща гейтиране за лимфоцити – 5.9% (A); (Б) CD4 vs side scatter (SS) dot-plot хистограма, позволяваща гейтиране за $CD4^+$ T helper лимфоцити – 31.1% (AV) (B) CD25 vs CD127 двойна хистограма, позволяваща гейтиране за $CD4^+CD127^{low/neg}$ T регулаторни лимфоцити – 17% (AW).

Определяне на CD64 експресията на неутрофили

Първоначално неутрофилите бяха маркирани като отделна популация на базата на SS/CD14 dot-plot анализ, след което беше измерена и експресията на CD64 (монопараметрична хистограма) като процент CD64 позитивни неутрофили. Предоперативно експресията на CD64 върху неутрофили изследвахме при 61 (98.4%) пациенти, тъй като при 1 (1.6%) пробата от периферна кръв беше съсирена, а на 3-и следоперативен ден при 59 (95.2%) пациенти – при 1 (1.6%) пробата от периферна кръв беше съсирена и 2 (3.2%) починаха преди деня на взимане на пробата.

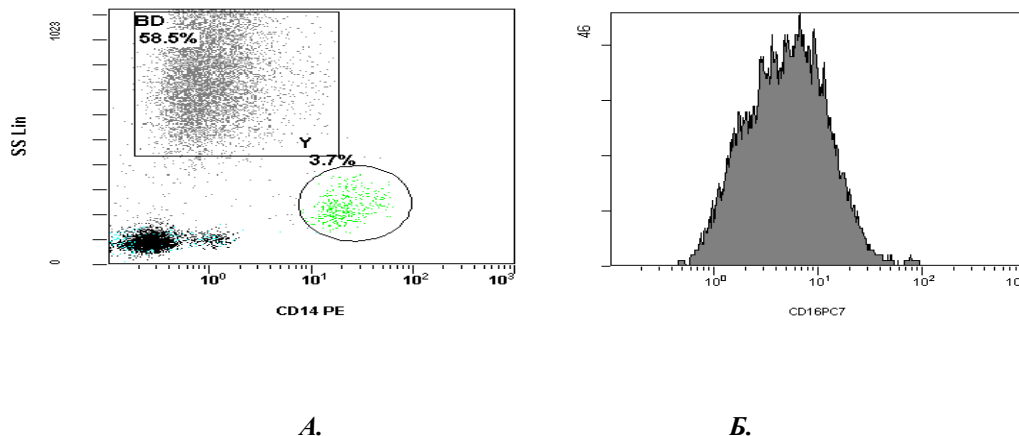


Фигура 10. Неутрофилна CD64 експресия определена флоуцитометрично в периферна кръв на УИАИ. (A) CD14 vs side scatter (SS) dot-plot хистограма, позволяваща гейтиране за $CD64^+$ неутрофили

– 3.3% (Y); (Б) Монопараметрична хистограма отразяваща експерсията на CD64 в проценти отнасяща се за цялата неутрофилна популация – 98.8%(AZ).

Определяне на CD16 експерсията на неутрофили

Неутрофилите бяха първоначално маркирани като отделна популация на базата на SS/CD14 dot-plot анализ, след което беше измерена и експерсията на CD16 (монопараметрична хистограма) като средна флуоресцентна интензивност (MFI) отнасяща се за цялата неутрофилна популация. Предоперативно експерсията на CD16 върху неутрофили направихме при 60 (96.8%) пациенти, тъй като при 2 (3.2%) пробата от периферна кръв беше съсирена, а на 3-и следоперативен ден при 58 (93.5%) пациенти – при 2 (3.2%) пробата от периферна кръв беше съсирена и 2 (3.2%) починаха преди деня на взимане на пробата.



Фигура 11. Неутрофилна CD16 експерсия определена флуоцитометрично в периферна кръв на уИАИ. (А) CD14 vs side scatter (SS) dot-plot хистограма, позволяваща гейтиране за CD16⁺ неутрофили – 3.7% (Y); (Б) Монопараметрична хистограма отразяваща експерсията на CD16 като средна флуоресцентна интензивност отнасяща се за цялата неутрофилна популация – MFI = 8.46.

ЕНЗИМНО-СВЪРЗАН ИМУНОСОРБЕНТЕН АНАЛИЗ (ELISA)

Определяне нивата на разтворим CD163 (soluble CD163 – sCD163)

Използвахме ELISA кит при определяне нивата на разтворимия моноцитен активационен маркер sCD163 в серум на пациенти с уИАИ и здрави контроли, (Elabscience Biotechnology, Inc., United States) съгласно приложените от производителя инструкции. Накратко, разредените серумни проби (10x) бяха инкубирани за 90 мин. на 37°C в микротитърни плаки покрити с „улавящо“ антитяло (capture antibody). След

промиване, последва инкубация с биотинилирано детектиращо антитяло (biotinylated detection antibody) за 1 час на 37°C. След промиване и последваща инкубация (30 мин. на 37°C) с HRP конюгат, реакцията беше проявена и оптичната плътност на 450 nm определена чрез ELISA четец (reader). Концентрациите (ng/ml) бяха интерполирани от стандартна крива на базата на FourParameterFit curve type in Multimode Detection Software (Beckman Coulter, Inc, USA). Финалните концентрации бяха коригирани с използвания разреждащ фактор (dilution factor).

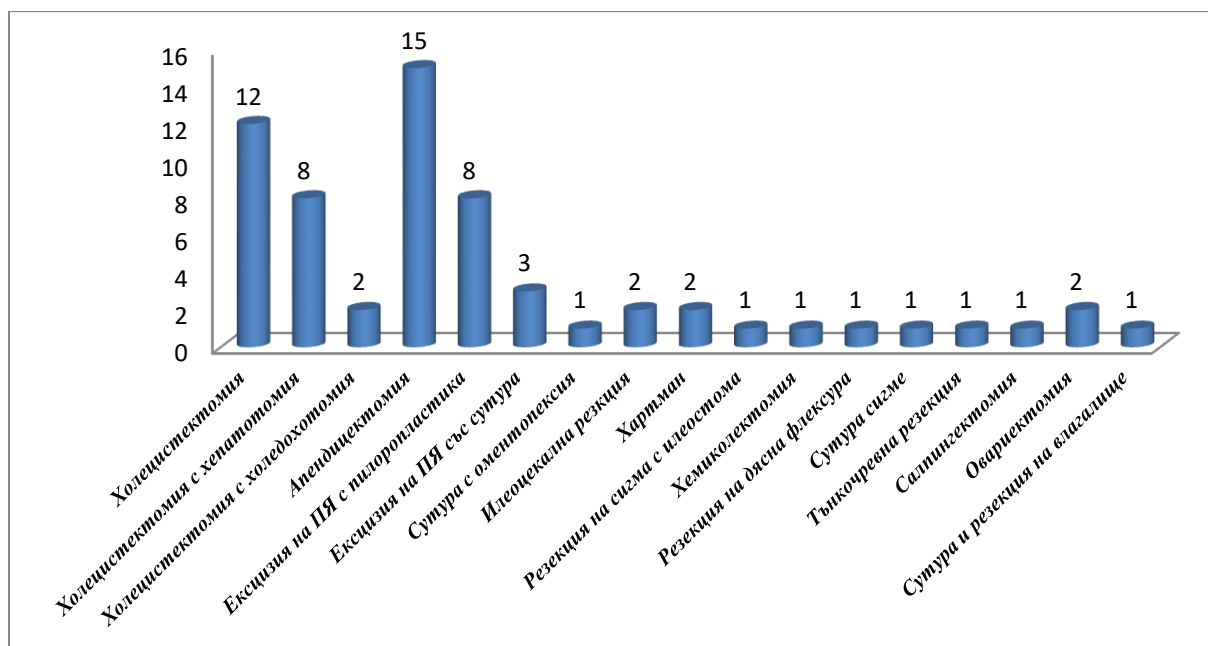
Предоперативните нива на sCD163 бяха изследвани при 59 (95.4%) пациенти, тъй като при 3 (4.6%) кръвната проба от серум не отговаряше на изискванията на приложените от производителя инструкции, а на 3-и следоперативен ден при 57 (91.9%) пациенти – 2 (3.2%) починаха преди вземане на пробата и при 3 (4.8%) пробата не отговаряше на изискванията.

МЕТОДИ НА ЛЕЧЕНИЕ

Разпределение на групата пациенти според оперативната интервенция

Всички болни от изследваната група претърпяха оперативно лечение. Лапаротомия беше извършена при 46 (74.2%) пациенти. При 16 (25.8%) болни използвахме мини-инвазивен подход като при един (1.6%) от тях се наложи конверсия. При всички (100%) пациенти основната оперативна интервенция беше придружена с интраоперативен лаваж и последващ дренаж. Холецистектомия се осъществи при 22 (35.5%) пациенти като при 8 (12.9%) от тях се изпълни и хепатотомия поради наличие на ретровезикален чернодробен абсцес, а при двама (3.2%) холецистектомията беше придружена с холедохотомия и екстракция на калкули поради наличен механичен иктер. Втората по честота основна интервенция беше апендицектомията – при 15 (24.2%) пациенти. Операция върху стомах и дуоденум се извърши при 12 (19.4%) болни. Ексцизия на пилорна или дуоденална пептична язва с пилоропласитка по метода на Джъд-Танака беше изпълнена при 8 (12.9%) пациенти, ексцизия на стомашна пептична язва с последваща сутура при 3 (4.8%) и при 1 (1.6%) развил уИИИ вследствие перфорирал стомашен карцином се извърши сутура с оментопексия.

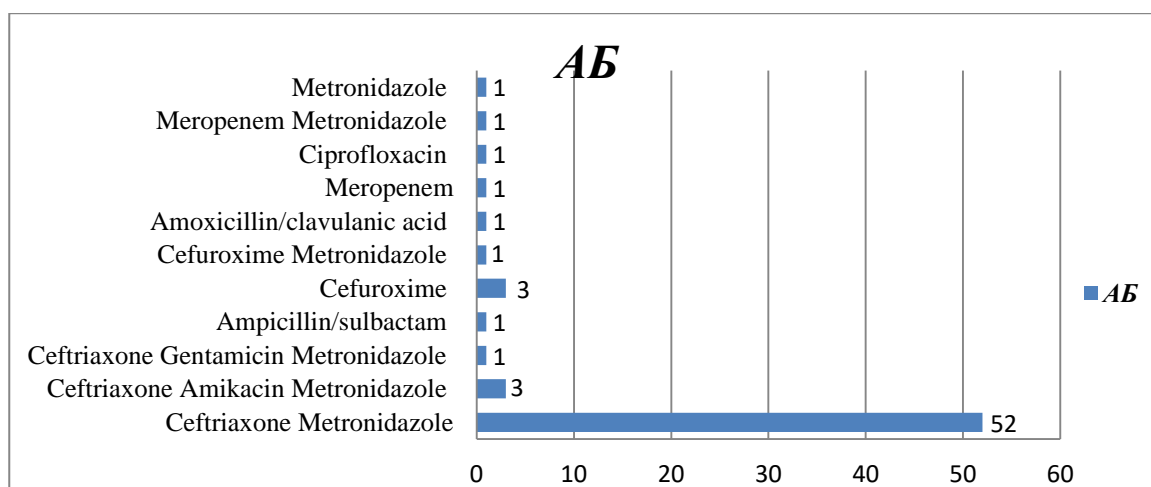
При седем (11.3%) пациенти като основна оперативна интервенция беше извършена дебелочревна резекция. Илеоцекална резекция с последваща латеро-латерална (Л-Л) илео-асцендо анастомоза се извърши при двама болни – веднъж по повод на некроза на терминален илеум и цекум и веднъж поради перфорирал дивертикул на цекум. Резекция на сигма с извеждане на колостома по метода на Хартман се изпълни при двама пациенти – при един по повод перфорирал карцином и при един поради перфорирал дивертикул. Резекция на сигма с термино-терминална (Т-Т) десцендо-ректо анастомоза съчетана с 2 парциални тънкочревна резекции и 2 Т-Т ентеро-ентеростомии, и извеждане на протективна илеостома поради перфорирал карцином на сигма с инфилтрация в съседни структури се извърши също при един. Дясна хемиколектомия се изпълни при един болен поради перфорирал карцином на цекум. По повод перфорирал дивертикул на колон трансверзум в областта на дясна флексура при 1 пациент се извърши ограничена резекция на дясна флексура с последваща Т-Т асцендо-трансверзостомия. Четирима (6.5%) пациенти с уИАИ от гинекологичен произход претърпяха: едностранна салпингектомия поради гноен салпингит - 1, овариектомия поради перфорирал карцином - 2 и сутура с частична резекция на вагинален чукан поради перфорация - 1. Един (1.6%) пациент претърпя частична тънкочревна резекция поради некроза и перфорации в областта на терминален илеум (**Фиг.12**).



Фигура 12. Разпределение на пациентите според вида на оперативна интервенция

Антибиотичното лечение

Антибиотичната терапия провеждахме съгласно препоръките на Световното дружество по спешна хирургия. [Sartelli, M, et al. 2017]. 58 (93.6%) пациенти получиха комбинация от 2 или 3 АБ препарата. При 52 (83.9%) от тях прилаганата АБ комбинация включваше Цефтриаксон и Метронидазол. Трима (4.8%) от групата бяха лекувани с Цефтриаксон, Амикацин и Метронидазол получиха, Цефтриаксон, Гентамицин и Метронидазол – 1 (1.6%), Цефуросим и Метронидазол – 1 (1.6%), и Меронем и Метронидазол – 1 (1.6%). Четирима (6.4%) болни получиха АБ монотерапия – при трима (4.8%) се приложи Цефуросим и при един (1.6%) Метронидазол. След получаване на резултатите от МБ изолат промяна на терапията се наложи при четирима (6.4%) от пациентите. При един от тях монотерапията с Цефуросим заменихме с Уназин (Ампицилин/Сулбактам), при един заменихме двойната комбинация от Цефтриаксон и Метронидазол с Амоксиклав (Амоксицилин/Клавулонова киселина), при един заменихме тройната комбинация Цефтриаксон, Амикацин и Метронидазол с Меропенем и при един двойната комбинация от Цефтриаксон и Метронидазол с Ципрофлоксацин (**Фиг.13**).



Фигура 13. Разпределение на групата според АБ терапия

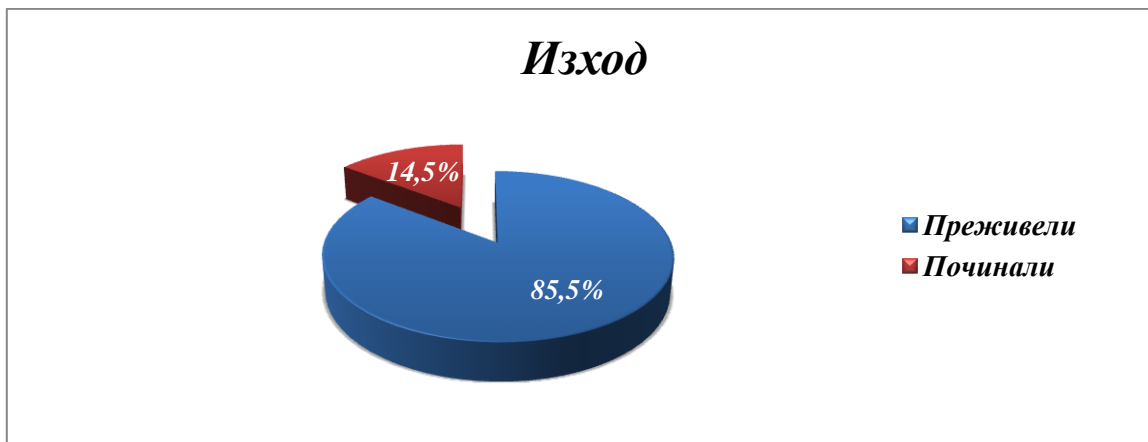
Болничен престой и клиничен изход

Медицинските критерии за дехоспитализация, от които се ръководихме бяха:

- липса на суб/фебрилитет през последните 24 часа;
- липса на сериозни субективни оплаквания;
- липса на сериозни обективни отклонения от клиничните и/или лабораторни параметри;

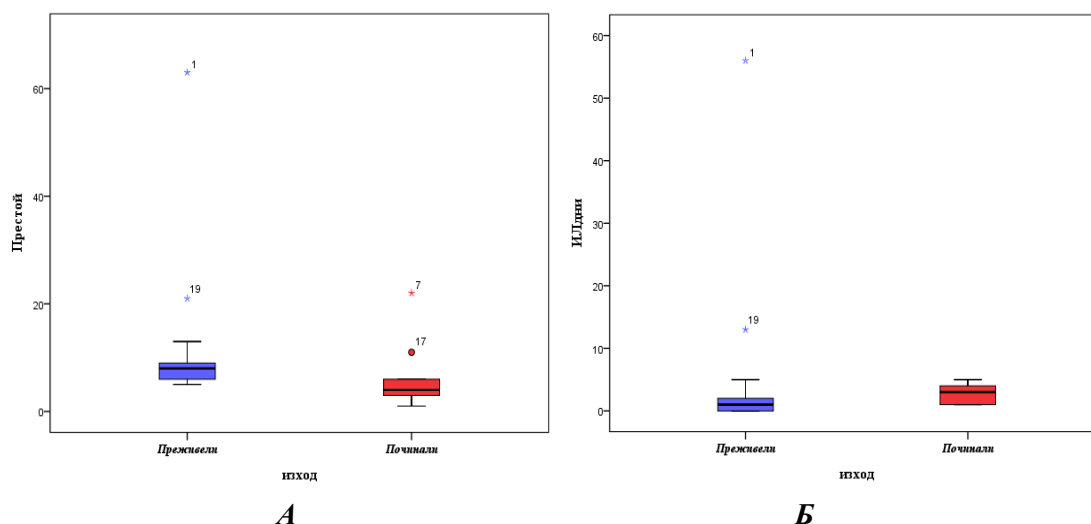
- възстановен чревен пасаж;
- добре зарастваща оперативна рана.

По време на болничния престой общо 9 (14.5%) пациенти починаха. Останалите 53 бяха (85.5%) изписахме като излекувани от съответната уИАИ (*Фиг.14*).



Фигура 14. Разпределение на групата според изхода

Медианният вътреболничен престой на групата беше 7 дни с интерквартилен обхват 5-9 дни,. Най-краткият болничен престой беше един ден, а най-дългия – 63 дни (*Фиг.15А*). 39 (62.9%) пациенти имаха провеждане на интензивно лечение (ИЛ). Медианният престой в Клиниката по анестезиология и интензивно лечение беше 2 дни с интерквартилен обхват 1-3 дни (*Фиг.15Б*). Най-продължителният престой там беше 56 дни, а минималният – 1 ден.



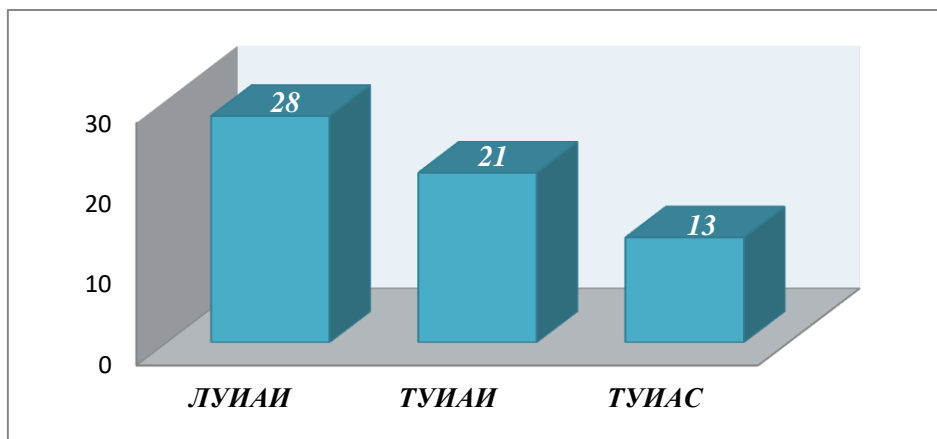
Фигура 15. Медианна стойност на общия болничен престой (А) и болничния престой в интензивно отделение (Б) в дни според изхода

IV. РЕЗУЛТАТИ

Предложение за класификация, отразяваща тежестта на уИАИ

Поради липсваща към момента възприета класификация, отразяваща тежестта на протичане на уИАИ, решихме да предложим нова такава като за целта използвахме утвърдените в клиничната практика скорови системи SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) и WSES SSS (World Society of Emergency Surgery Sepsis Severity Score).

Разделихме пациентите според тежестта на заболяването на три групи: 1-ва група - леки уИАИ (ЛУИАИ), 2-ра – тежки уИАИ (ТУИАИ) и 3-та – тежък усложнен интраабдоминален сепсис (ТУИАС). Факторът, според който отделихме болните в групата на ЛУИАИ беше отсъствието на предоперативно установен сепсис. В групата на ТУИАИ поставихме пациентите с установен сепсис преди оперативната интервенция. Третата група дефинирахме като ТУИАС и там поставихме пациенти със скор ≥ 8 от скоровата система WSES SSS или наличен септичен шок. Понятието за „сепсис“ и „септичен шок“ дефинирахме според последните и актуални към момента СЕПСИС-3 дефиниции от Международната консенсусна конференция през 2016 година, които гласят следното: сепсисът представлява живото-застрашаваща органа дисфункция, дължаща се на дисрегулиран отговор на гостоприемника към инфекцията. Органната дисфункция се обективизира клинично чрез покачване на 2 или повече точки от скоровата система SOFA. Септичният шок се определя клинично като наличие на сепсис (въпреки адекватен обем реанимация) плюс персистираща хипотония, изискваща вазопресори за поддържане на САН ≥ 65 mm Hg и серумен лактат ≥ 2 mmol/L. Терминът тежък усложнен интраабдоминален сепсис (ТУИАС) е предложен през 2018 г. от Kirkpatrick et al. [Kirkpatrick AW, et al. 2018] и се дефинира като наличие на септичен шок в съответствие със СЕПСИС-3 дефинициите, наличен скор ≥ 8 от скоровата система WSES SSS или скор ≥ 3 от скоровата система Calgary Predisposition, Infection, Response, and Organ dysfunction (SPIRO). В първата група с леки уИАИ (ЛУИАИ) включихме 28 (45.2%) болни, при които установихме SOFA скор < 2 точки. Втората група определихме като пациенти с тежки уИАИ (ТУИАИ) и в нея влязоха 21 (33.9%) болни със сепсис. В третата група включихме 13 (21%) пациенти с ТУИАС като всеки от тях имаше WSES SSS скор ≥ 8 точки, а при един установихме и клинична картина на септичен шок (*Фиг.16*).

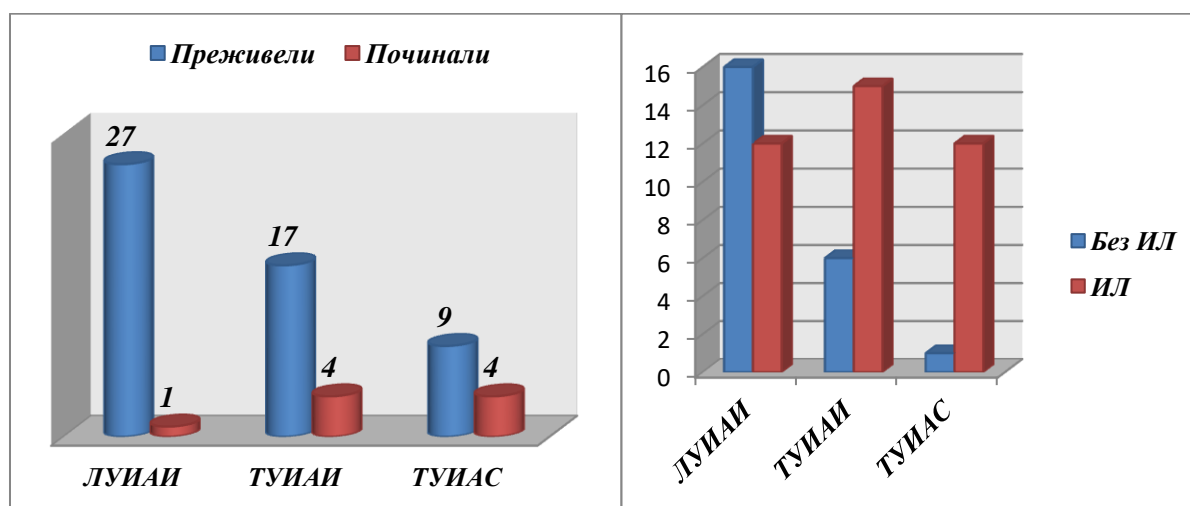


Фигура 16. Разпределение на пациентите според тежестта на протичане

Медианният вътреболничен престой за пациенти с ЛУИАИ беше 6.5 дни с интерквартилен обхват 5-9 дни, с ТУИАИ – 8 дни с интерквартилен обхват 5-10 дни и с ТУИАС – 8 дни с интерквартилен обхват 5.5-9.5 дни.

От групата на ЛУИАИ, 12 (42.9%) болни получиха интензивно лечение, като медианният им престой беше 2 дни с интерквартилен обхват 1-2.75 дни; от групата на ТУИАИ, 15 (71.4%) пациенти имаха нужда от ИЛ като медианният им престой беше 1 дни с интерквартилен обхват 1-2 дни; 12 (92.3%) пациенти с ТУИАС бяха лекувани в ИО като медианният им престой беше 3 дни с интерквартилен обхват 2-5 дни (Фиг.17Б).

Според създадената от нас класификация на тежестта, установената вътреболнична смъртност в изследваната група, показва следното разпределение: пациенти с ЛУИАИ – 3.6%, такива с ТУИАИ – 19% и ТУИАС – 30.8% (Фиг.17А).



Фигура 17. Разпределение на тежестта на уИАИ според А.изхода и Б.необходимостта от интензивно лечение

Ефикасността на новосъздадената класификация на тежестта оценихме спрямо всички изследвани от нас скорови системи, основни пациентски характеристики, клинични и лабораторни параметри.

Скорови системи

В изследваната от нас група калкулирахме и анализирахме резултатите от скоровите системите SOFA и WSES SSS, които са критерии за предложената от нас нова класификация на уИАИ, отразяваща тяхната тежест. Получените резултати бяха анализирани като прогностични маркери както за тежест, така и за изход от заболяването.

SOFA

Предоперативно пресметнахме стойността на скоровата система SOFA при 62 пациенти като за улеснение същата означихме като SOFA¹. Отново определихме скоровата система, използвайки показателите на 3-и следоперативен ден и я означихме като SOFA³. Оценката по скалата обхваща 60 пациенти на 3-ти следоперативен ден, тъй като 2 починаха до 48 час след операцията. При статистическата обработка на получените данни установихме значими разлики между преживели и починали на базата на SOFA¹ ($p = 0.005$ Mann-Whitney U test) (Табл.2). При оценка на фаталния изход SOFA¹ демонстрира значима прогностична способност (AUROC = 0.79, $p = 0.006$). За прагова стойност SOFA¹ ≥ 3 точки наблюдавахме чувствителност от 66.7% и специфичност от 71.3% (Фиг.18А).

Висока значимост на SOFA¹ установихме и при оценка на въведената от нас класификация за тежест на уИАИ ($p < 0.0001$ Kruskal-Wallis test).

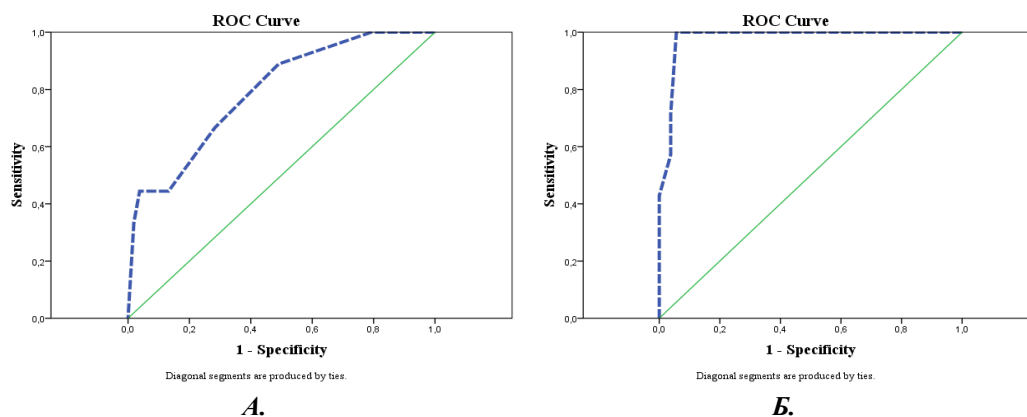
Таблица 2. Разпределение на стойностите на SOFA според изхода и тежестта

	SOFA ¹		SOFA ³	
	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)
Общ брой	62	2 (1-3)	60	1 (1-2)
Преживели	53	1 (1-3)	53	1 0-2)
Починали	9	3 (2-7)	7	6 (4-8)
p-value	<i>0.005</i>		<i>< 0.0001</i>	
ЛУИАИ	28	1 (0-1)	28	0 (0-1)

ТУИАИ	21	3 (2-3)	19	1 (0-2)
ТУИАС	13	4 (2.5-5.5)	13	3 (1.5-5.5)
p-value	< 0.0001		0.001	

Същите данни се потвърдиха и при направената оценка на преживяемостта и на 3-и следоперативен ден SOFA³. Значимостта в разликата на стойности между преживели и починали пациенти остана статистически достоверна - $p < 0.0001$ *Mann-Whitney U test* (**Табл.2**). Наблюдаваната площ под кривата беше 0.978, което разкри силните качества на SOFA³ като предиктор на последваща смъртност. Оптималната прагова стойност за SOFA³ ≥ 4 точки позволи детекция на неблагоприятния изход с максимална чувствителност от 100% и специфичност от 94.3% (**Фиг.18Б**).

При оценка на тежестта наблюдавахме значими разлики в стойностите на SOFA³ $p = 0.001$ *Kruskal-Wallis test* (**Табл.2**).



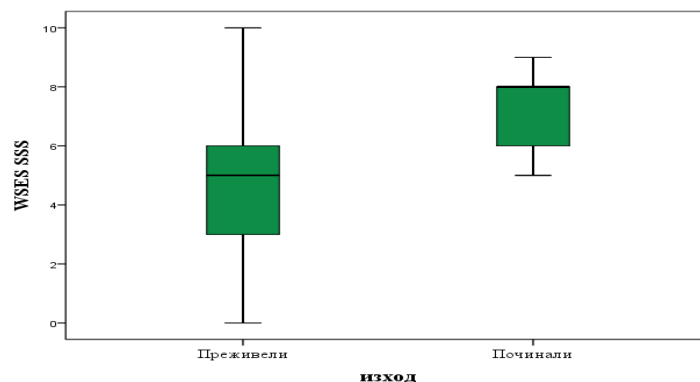
	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
SOFA ¹	≥ 3	66.7	71.3	0.790	0.079	0.635	0.945	0.006
SOFA ³	≥ 4	100	94.3	0.978	0.017	0.946	1.000	< 0.0001

Фигура 18. ROC крива на А. пред- и Б. следоперативната SOFA като предиктор на смъртта

WSES SSS

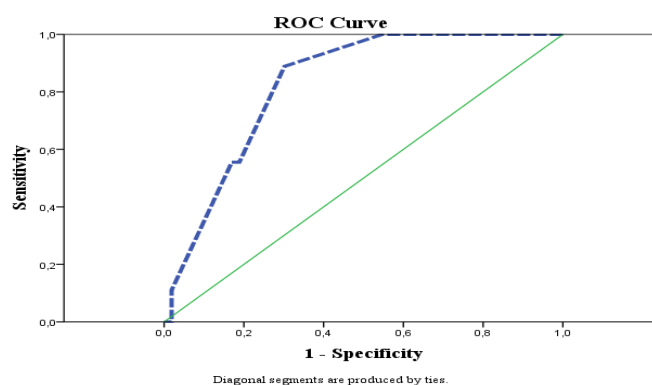
Някои от критериите, необходими за пресмятане на WSES SSS е възможно да бъдат оценени едва по време на оперативната интервенция. Във връзка с тези неудобства, калкулирането на този оценъчна скала извършихме следоперативно. Медианната стойност на WSES SSS значително се различаваше в зависимост от крайния изход - $p = 0.002$ (**Фиг.19**). Медианният скор се покачваше значително според тежестта на уИАИ – 3 (0-5) т. при ЛУИАИ, 6 (5-6) т. при ТУИАИ и 8 (8-8) при ТУИАС,

$p < 0.0001$ *Kruskal-Wallis test*, което се дължеше частично и от факта, че използвахме $WSES\ SSS \geq 8$ т. като критерий за диференциране на ТУИАС.



Фигура 19. *Разпределение на стойностите на WSES SSS според крайния изход*

Отчетохме много добри способности на WSES SSS за предвиждане на фатален изход – AUROC = 0.827, при което изчислената оптимална прагова стойност $WSES\ SSS > 5$ т. позволи прогнозиране на смъртността с чувствителност 88.9% и специфичност 69.8% (*Фиг.20*).



	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
WSES SSS	> 5	88.9	69.8	0.827	0.057	0.715	0.939	0.002

Фигура 20. *ROC крива на WSES SS следоперативно като предиктор на смъртта*

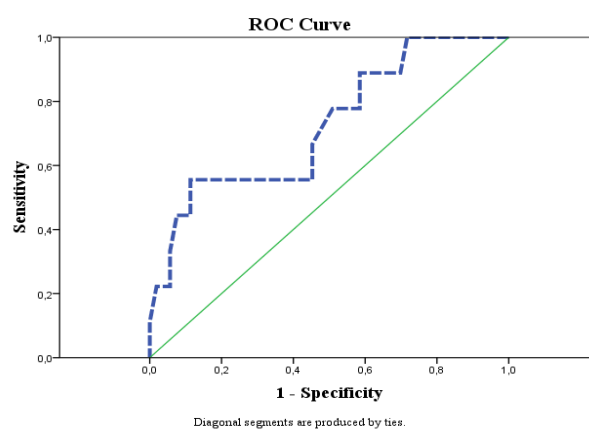
ЕДИНИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ

Основни характеристики

Възраст

Възрастта на пациентите показва значителни разлики в зависимост от изхода и тежестта на заболяването. Повишаването на броя на починалите пациенти кореспондираше значително с възрастта, съответно 65 (47.5-75) г. срещу 79 (61-86) г., $p = 0.032$ *Mann-Whitney U test*. Прагова стойност > 65 г. успя да предвиди неблагоприятния изход с чувствителност от 66.7% и специфичност от 54.7% (AUROC = 0.725, $p = 0.032$) (**Фиг.21**).

По-тежкото протичане беше зависимо от нарастване на възрастта на всеки един от изследваните пациенти – най-малка медианна възраст имаха пациентите с ЛУИИИ – 52.5 г. , последвани от тези с ТУИИИ – 68 г. и най-възрастни бяха в групата на ТУИАС – 75 г., $p = 0.005$ *Kruskal-Wallis test*.



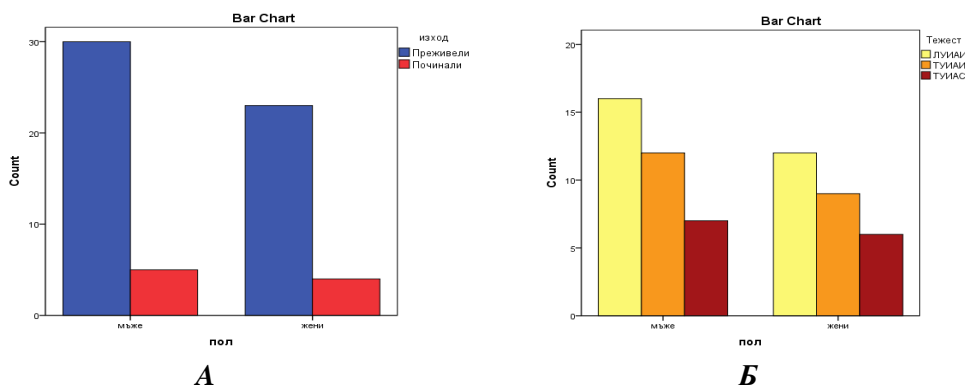
	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
възраст	> 65	66.7	54.7	0.725	0.094	0.541	0.910	0.032

Фигура 21. ROC крива на възрастта като предиктор на смъртта

Пол

Половата принадлежност в изследваната от нас група не се оказва статистически значим фактор при определя на последващ изход от заболяването. Липсваха значими разлики между преживели и починали, а разпределението беше почти пропорционално – преживели мъже 85.7% срещу преживели жени 85.2%, починали мъже 14.3% срещу починали жени 14.8%, $p = 1.000$ *Fisher exact test* (**Фиг.22А**).

Подобни закономерности наблюдавахме и в групите по тежест: ЛУИИИ мъже/жени – 45.7/44.4%, ТУИИИ мъже/жени – 34.3/33.3% и ТУИАС мъже/жени – 20/22.2%, $p = 0.978$ *Chi square test* (**Фиг.22Б**).



Фигура 22. Разпределение на пациентите по пол според А. изхода и Б. тежестта

Коморбидност

При оценката на този показател не открихме статистически значими разлики между починали и преживели ($p = 0.432$ Fisher exact test), но все пак трябва да отбележим, че 88.9% починалите пациенти имаха съпътстваща патология. Малко над половината (57.1%) от болните с ЛУИИАИ бяха с хронични заболявания, докато при ТУИИАИ и ТУИАС коморбидност имаше при значително повече пациенти, съответно 85.7% и 84.6%, $p = 0.047$ Chi square test. (Табл.3).

Таблица 3. Разпределение на коморбидността според изхода и тежестта на уИАИ

Придружаваща патология	ИЗХОД		ТЕЖЕСТ		
	Преживели	Починали	ЛУИИАИ	ТУИИАИ	ТУИАС
Да	37 (69.8%)	8 (88.9%)	16 (57.1%)	18 (85.7%)	11 (84.6%)
Не	16 (30.2%)	1 (11.1%)	12 (42.9%)	3 (14.3%)	2 (15.4%)
	$p = 0.423$		$p = 0.047$		
ССЗ	31 (58.5%)	7 (77.8%)	12 (42.9%)	15 (71.4%)	11 (84.6%)
	$p = 0.462$		$p = 0.019$		
ДЗ	2 (3.8%)	0 (0%)	1 (3.6%)	1 (4.8%)	0 (%)
	$p = 1.00$		$p = 1.00$		
ЕЗ	8 (15.1%)	0 (0%)	2 (7.1%)	5 (23.8%)	1 (7.7%)
	$p = 0.59$		$p = 0.199$		
ЗОС	3 (5.7%)	2 (22.2%)	1 (3.6%)	2 (9.5%)	2 (15.4%)
	$p = 0.149$		$p = 0.348$		
НЗ	5 (9.4%)	2 (22.2%)	3 (10.7%)	3 (14.3%)	1 (7.7%)
	$p = 0.266$		$p = 1.00$		
ОЗ	3 (5.7%)	0 (0%)	1 (3.6%)	1 (4.8%)	1 (7.7%)
	$p = 1.00$ F		$p = 0.79$		
ХЗ	1 (1.9%)	1 (11.1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (15.4%)
	$p = 0.271$		$p = 0.041$		
ПЗ	1 (1.9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.8%)	0 (0%)
	$p = 1.00$		$p = 0.548$		

Произход на уИАИ

Източникът на инфекция на уИАИ не беше от решаващо значение и фактор свързан с прогнозирането както на тежестта ($p = 0.177$ Fisher exact test), така и на изхода ($p = 0.466$ Fisher exact test). Въпреки това, установихме някои интересни резултати. При уИАИ от апендикуларен произход от 15 пациенти само при един настъпи смърт, при тези от тънкочревен произход един оцеля и един почина, а при уИАИ с гинекологичен източник всички 4 пациентки оцеляха (**Табл.4**). Приблизително 40% от ЛУИАИ се оказаха от апендикуларен произход, а при болните с източник ЖПС нямаше нито един в групата на ТУИАС.

Таблица 4. Произходът на уИАИ според изхода и тежестта

Източник на уИАИ	Изход		Тежест		
	Преживели	Починали	ЛУИАИ	ТУИАИ	ТУИАС
<i>Апендикс</i>	14 (26.4%)	1 (11.1%)	11 (39.3%)	3 (14.3%)	1 (7.7%)
<i>Хепато-билиарна с-ма</i>	19 (35.8%)	3 (33.3%)	6 (21.4%)	9 (42.9%)	7 (53.8%)
<i>Стомах/дуоденум</i>	9 (17%)	3 (33.3%)	7 (25%)	3 (14.3%)	2 (15.4%)
<i>Дебело черво</i>	6 (11.3%)	1 (11.1%)	2 (7.1%)	3 (14.3%)	2 (15.4%)
<i>Тънко черво</i>	1 (1.9%)	1 (11.1%)	0 (0%)	1 (4.8%)	1 (7.7%)
<i>Женска полова с-ма</i>	4 (7.5%)	0 (0%)	2 (7.1%)	2 (9.5%)	0 (0%)
	$p = 0.466$		$p = 0.177$		

Вид на ексудата

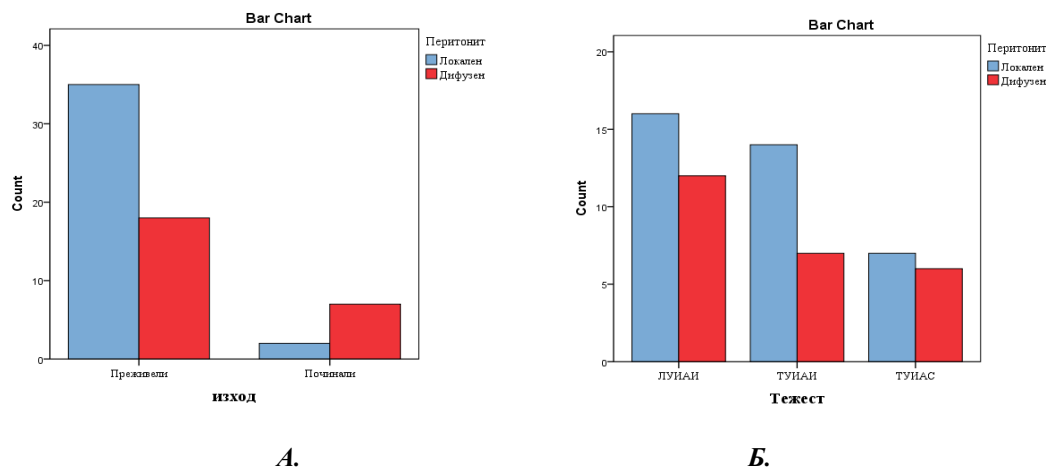
Оценката на установения ексудат в перитонелната кухина в последствие се оказа, че не оказва огромно значение за протичането на заболяването и произтичащите от това усложнения. ($p = 0.616$ Fisher exact test) и изхода ($p = 0.59$ Fisher exact test) на уИАИ. В изследваната група нито веднъж не регистрирахме фекулентен ексудат, а нито един от починалите болни не беше със серозен излив (**Табл.5**).

Таблица 5. Видът на ексудата според изхода и тежестта

Вид на ексудата	Изход		Тежест		
	Преживели	Починали	ЛУИАИ	ТУИАИ	ТУИАС
<i>Серозен</i>	8 (15.1%)	0 (0%)	3 (10.7%)	4 (19%)	1 (7.7%)
<i>Пурулентен/Фибрино-Пурулентен</i>	45 (84.9%)	9 (100%)	25 (89.3%)	17 (81%)	12 (92.3%)
	$p = 0.59$		$p = 0.616$		

Разпространение на перитонита

В изследваната група констатирахме статистически значима разлика между преживели и починали в зависимост от разпространението на възпалителния процес в перитонеалната кухина ($p = 0.024$ Fisher exact test). Макар, че 2/3 от пациентите бяха диагностицирани с локален перитонит, само 2 от тях в последствие починаха, докато при 30% от групата с дифузен перитонит констатирахме неблагоприятен изход. В контраст на гореописаното, разпространението на перитонита не се оказва значим прогностичен фактор, свързан с протичането на заболяването ($p = 0.71$ Chi square test) (Фиг.23)



Фигура 23. Разпространението на перитонита според изхода и тежестта

Предоперативна продължителност на перитонита

Давността на възпалителен процес в перитонеланата кухина до 24 часа преди началото на оперативната интервенция не показва качества на статистически важен фактор, влияещ върху клиничния изход от състоянието на всеки пациент ($p = 0.15$ Fisher exact test). Значимост на този фактор се наблюдава при предикция на тежестта ($p = 0.007$ Fisher exact test) като 100% от пациентите с ТУИАС имаха давност на перитонита над 24 часа (Табл.6).

Таблица 6. Продължителност на перитонита според изхода и тежестта

Продължителност на перитонита	Изход		Тежест		
	Преживели	Починали	ЛУИАИ	ТУИАИ	ТУИАС
>24 часа	33 (62.3%)	8 (88.9%)	16 (57.1%)	12 (57.1%)	13 (100%)
<24 часа	20 (37.7%)	1 (11.1%)	12 (42.9%)	9 (42.9%)	0 (0%)
	$p = 0.15$		$p = 0.007$		

Клинични параметри

Таблица 7. Периоперативни стойности на клиничните параметри според изхода и тежестта

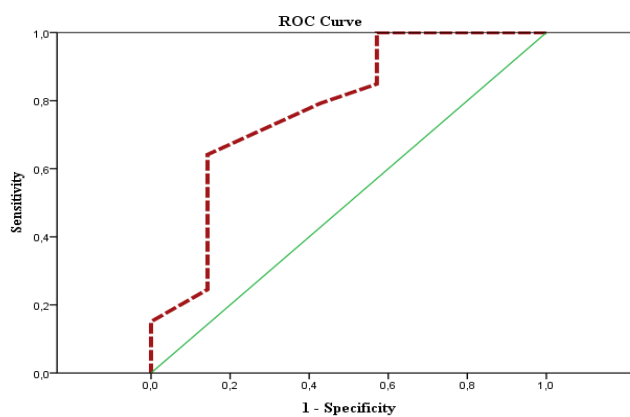
	Общо	Изход		p-value	Тежест			p-value
		Преживели	Починали		ЛУИАИ	ТУИАИ	ТУИАС	
СН¹, mmHg	123.5 (110- 136.25)	130 (110-140)	110 (100- 119)	0.085	130 (112.5- 143.75)	120 (110- 132)	110 (95-125)	0.013
СН³, mmHg	129.5 (116.25- 133.75)	130 (120-137.5)	115 (90-120)	0.016	130 (120- 140)	125 (120- 130)	120 (110- 130)	0.266
САН¹, mmHg	91 (83- 98.5)	93 (83-100)	82 (78.5- 86.5)	0.027	97 (90-107)	84 (82.5-97)	83 (75-91)	0.001
САН³, mmHg	93 (90- 100)	97 (90-100)	78 (73-87)	0.001	97 (90-100)	93 (90-98)	90 (82.5- 102.5)	0.345
СЧ¹, удари/мин	92 (81.5- 100)	92 (80-100)	100 (85- 105.5)	0.121	92 (80.5- 100)	92 (81-100)	90 (81-108)	0.934
СЧ³, удари/мин	80 (76- 83.75)	78 (73.5-82)	110 (85-120)	<0.0001	78 (72.75- 80)	80 (70-83)	88 (81-102)	<0.0001
ДЧ¹, вдишвания /мин	20 (18-22)	20 (18-21)	22 (19-23)	0.072	19.5 (18- 21)	20 (18-22)	21 (19-22)	0.213
ДЧ³, вдишвания /мин	16 (16-19)	16 (16-18)	22 (20-25)	<0.0001	16 (14-18)	16 (16-18)	18 (18-20)	0.006
t¹, °C	36.8 (36.7- 37.2)	36.8 (36.7-37.2)	36.8 (36.6- 37.35)	0.761	36.8 (36.625- 37.15)	36.8 (36.7- 36.9)	36.9 (36.65- 37.65)	0.656
t³, °C	36.6 (36.5- 36.8)	36.6 (36.5-36.9)	36.6 (36.6- 36.9)	0.542	36.6 (36.5- 36.7)	36.6 (36.5- 36.8)	36.7 (36.55- 36.9)	0.45

Систолно налягане (СН)

Въпреки че предоперативната медианна стойност на систолното налягане (СН¹) при преживелите пациенти беше по-висока спрямо тази при починалите (130 mmHg срещу 110 mmHg съответно), разликите не показаха статистическа знаимост ($p = 0.085$ *Mann-Whitney U test*). Стойността на показателя обаче кореспондираше с тежестта на уИАИ ($p = 0.013$ *Kruskal-Wallis test*): при ЛУИАИ СН¹ = 130 mmHg, при ТУИАИ СН¹ = 120 mmHg и при ТУИАС СН¹ = 110 mmHg. Извършеният ROC Curve анализ разкри ниска точност (AUROC = 0.679) за СН¹ при предикция на изхода с липса на значимост на показателя ($p = 0.088$).

При оценката на същият показател извършен на 3-ти следоперативен ден в групата от починали пациенти имаше тенденция на трайно понижение отчетено с пониско СН (СН³) спрямо групата на преживелите лица (130 mmHg срещу 115 mmHg, $p = 0.016$ *Mann-Whitney U test*). Открихме добра способност със значимост на СН³ да прогнозира благоприятния изход (AUROC = 0.779, $p = 0.017$) (**Фиг.24**).

Медианните стойности не се оказаха фактор свързан с протичането ($p = 0.266$, *Kruskal-Wallis test*).

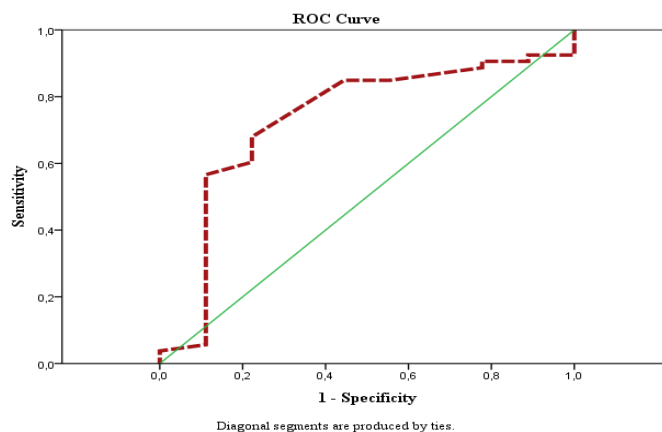


	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
СН ³	> 122	64.2	85.7	0.779	0.105	0.573	0.985	0.017

Фигура 24. Следоперативна ROC крива на СН като предиктор на благоприятния изход

Средно артериално налягане (САН)

Предоперативните стойности на САН (САН¹) при пациентите, които не оцеляха, бяха значително по-ниски от тези при преживелите (82 mmHg срещу 93 mmHg, $p = 0.027$, *Mann-Whitney U test*). По-тежко протичане на заболяването се свързваше със значително по-ниски стойности на САН¹ ($p = 0.001$ *Kruskal-Wallis test*). Най-висока медианна стойност имаха пациентите с ЛУИАИ (САН¹ = 97 mmHg), последвани от тези с ТУИАИ (САН¹ = 84 mmHg) и ТУИАС (САН¹ = 83 mmHg). Добрата прогностична стойност се потвърди и от извършения ROC Curve анализ (AUROC = 0.731) (**Фиг.25**).

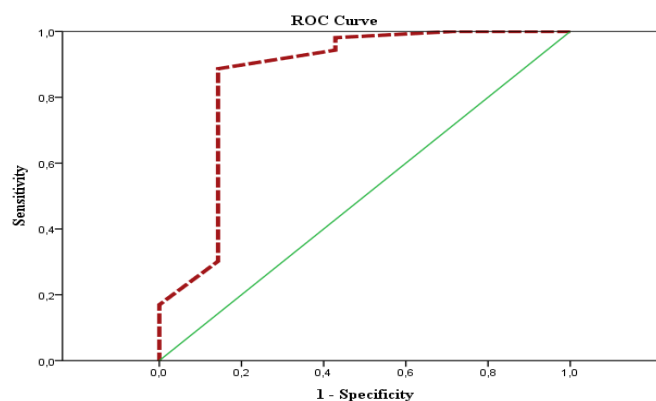


Diagonal segments are produced by ties.

	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
САН ¹	> 83.5	67.9	78.8	0.731	0.096	0.543	0.918	0.028

Фигура 25. Предоперативна ROC крива на САН като предиктор на благоприятния изход

Медианната стойност на САН, отчетена на 3-и следоперативен ден (САН³) в групата на ЛУИАИ беше най-висока (97 mmHg), а в групата на ТУИАС най-ниска (90 mmHg), но въпреки това не беше установена статистическа значимост на изследвания показател ($p = 0.345$ *Kruskal-Wallis test*). Както предоперативно, така и САН на 3- СОД останаха със значително по-високи стойности в групата преживели пациенти в сравнение с починалите (97 mmHg срещу 78 mmHg, $p = 0.001$ *Mann-Whitney U test*). САН³ демонстрира по-добра способност за прогноза на благоприятния изход от САН¹ (AUROC = 0.864 срещу AUROC = 0.731) (Фиг.26).



Diagonal segments are produced by ties.

	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
САН ³	> 87.5	88.7	85.7	0.864	0.100	0.668	1.000	0.002

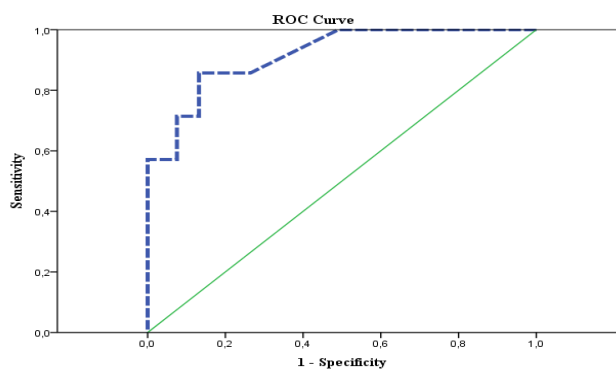
Фигура 26. Следоперативна ROC крива на СН като предиктор на благоприятния изход

Сърдечна честота (СЧ)

Медианните предоперативни стойности на сърдечната честота (СЧ¹) се различаваха при преживели и починали (92/мин срещу 100/мин), но статистически не се оцениха като показател, влияещ върху преживяемостта ($p = 0.121$ *Mann-Whitney U test*). Значителни разлики липсваха и в зависимост от тежестта ($p = 0.934$ *Kruskal-Wallis test*). При СЧ¹ не открихме способност за прогнозиране на фаталния изход (AUROC = 0.661, $p = 0.124$).

Вторичната оценка обаче на този показател на 3-и следоперативен ден се оказа значително по-точен прогностичен критерий свързан с изхода. Значими статистически разлики се установиха в оценката на крайния изход от заболяването в двете групи болни (починали срещу преживели = 110 уд/мин срещу 78 уд/мин, $p < 0.0001$ *Mann-Whitney U test*). Отлична прогностична способност при предикция на фаталния изход (AUROC = 0.916) се наблюдава за прагова стойност СЧ³ >84 уд/мин. Установените чувствителност и специфичност бяха съответно 85.7% и 86.8% (**Фиг.27**).

По-високите стойности на СЧ³ се свързваха с по-тежко протичане (ЛУИИИ срещу ТУИИИ срещу ТУИАС = 78 уд/мин срещу 80 уд/мин срещу 88 уд/мин, $p < 0.0001$ *Kruskal-Wallis test*).



	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
СЧ ³	> 84	85.7	86.8	0.916	0.054	0.811	1.000	<0.0001

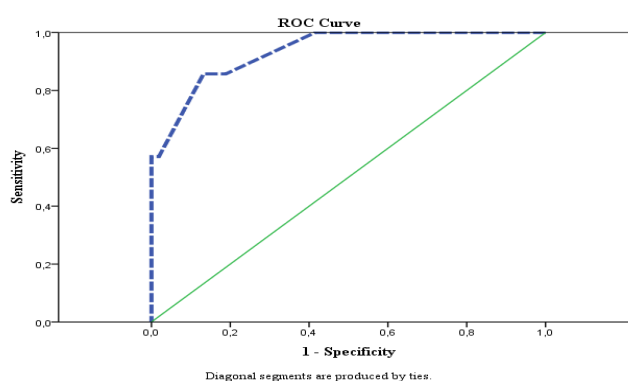
Фигура 27. Следоперативна ROC крива на СЧ като предиктор на фаталния изход

Дихателна честота (ДЧ)

Предоперативно измерената дихателна честота (ДЧ¹) не показва значимост при диференцирането на преживели от починали пациенти (20/мин срещу 22/мин, $p = 0.072$ *Mann-Whitney U test*). ДЧ¹ не прояви и асоциация с тежестта на протичане: ЛУИИИ –

19.5/мин срещу ТУИАИ - 20/мин срещу ТУИАС – 21/мин, $p = 0.213$ *Kruskal-Wallis test*. Прогностична способност не беше установена (AUROC = 0.687, $p = 0.075$).

По съвсем различен начин изглеждаха нещата за ДЧ на 3-и СОД (ДЧ³). Починалите пациенти имаха значително по-висока ДЧ от преживелите (22/мин срещу 16/мин, $p < 0.0001$ *Mann-Whitney U test*). Значимост се установи и според протичането: ЛУИАИ – 16 (14-18) срещу ТУИАИ – 16 (16-18) срещу ТУИАС – 18 (18-20), $p = 0.006$ *Kruskal-Wallis test*. ДЧ³ показва отлична възможност за предикция на неблагоприятния изход (AUROC = 0.935, $p < 0.0001$). Оптималната прагова стойност >19/мин позволи прогнозиране на смъртността с чувствителност от 85.7% и специфичност от 86.8% (**Фиг. 28**).



	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
ДЧ ³	> 19	85.7	86.8	0.935	0.044	0.849	1.000	<0.0001

Фигура 28. Следоперативна ROC крива на ДЧ като предиктор на фаталния изход

Аксиларна температура (t)

При анализ на измерената аксиларната температура предоперативно (t¹), не се установиха значими закономерности според тежестта ($p = 0.656$ *Kruskal-Wallis test*) и изхода ($p = 0.761$ *Mann-Whitney U test*). Способност на t¹ като предиктор на изхода не беше наблюдаван (AUROC = 0.469).

Таблица 8. Perioperativни ROC криви на t като предиктор на изхода

	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
t ¹	36.85	44.4	56.6	0.469	0.106	0.260	0.677	0.764
t ³	36.85	42.9	88.7	0.573	0.141	0.297	0.849	0.534

Липсата на статистическа значимост на показателя се запази и в следоперативния период. Както предоперативно, така и на 3-и СОД t не притежаваше качества за предикция на изхода (AUROC = 0.573).

Нарушен ментален статус (НМС)

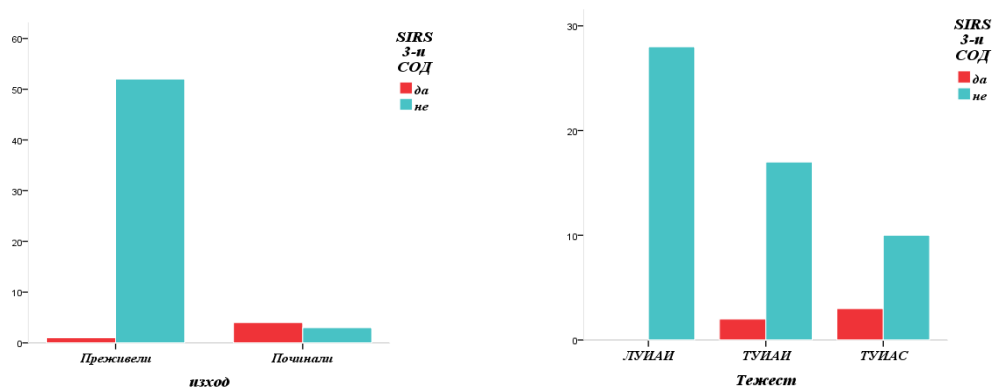
При анализ на нарушенията в менталния статус (МС), установени преди оперативното лечение (НМС¹) установихме, че 22.2% от починалите и 1.9% от преживелите имат GCS скор <15 точки, като разликата беше много близо до статистическа значимост ($p = 0.053$ Fisher exact test). НМС¹ нямаше отношение към протичането на заболяването ($p = 0.216$ Fisher exact test). НМС, регистриран на 3-и СОД (НМС³) показва значителна асоциация с изхода и тежестта. Силно значима разлика наблюдавахме между починали и преживели при GCS скор <15 точки (71.4% срещу 3.8%, $p < 0.0001$ Fisher exact test). Следоперативно нито един от пациентите с ЛУИАИ не позитивира НМС (0%), в групата на ТУИАИ 15.8% имаха НМС и двойно повече при ТУИАС - 30.8% ($p = 0.007$ Fisher exact test) (Табл.9).

Таблица 9. Менталният статус пред- и следоперативно според изхода и тежестта

МС ¹	Изход		Тежест		
	Преживели (53)	Починали (9)	ЛУИАИ(28)	ТУИАИ(21)	ТУИАС(13)
GCS < 15 т.	1 (1.9%)	2 (22.2%)	0 (0%)	2 (9.5%)	1 (7.7%)
GCS = 15 т.	52 (98.1%)	7 (77.8%)	28 (100%)	19 (90.5%)	12 (92.3%)
	$p = 0.053$		$p = 0.216$		
МС ³	Преживели(53)	Починали (7)	ЛУИАИ(28)	ТУИАИ(19)	ТУИАС(13)
GCS < 15 т.	2 (3.8%)	5 (71.4%)	0 (0%)	3 (15.8%)	4 (30.8%)
GCS = 15 т.	51 (96.2%)	2 (28.6%)	28 (100%)	16 (84.2%)	9 (69.2%)
	$p < 0.0001$		$p = 0.007$		

Системен възпалителен отговор (SIRS)

При повече от половината пациенти (58.1%) предоперативно се срещаше системен възпалителен отговор, но същият не показва прогностични качества – регистрирахме го при 56.6% от преживелите и 66.7% от починалите ($p = 0.722$ Fischer exact test). Значими разлики в честота на SIRS липсваше и според тежестта – 53.6% при ЛУИАИ, 71.4% при ТУИАИ и 46.2% при ТУИАС ($p = 0.282$ Chi-square test) (Фиг.29).



	Общо	Изход		p-value	Тежест			p-value
		Преживели	Починали		ЛУИАИ	ТУИАИ	ТУИАС	
$SIRS^I \geq 2$ m.	36 (58.1%)	30 (56.6%)	6 (66.7%)	0.722	15 (53.6%)	15 (71.4%)	6 (46.2%)	0.282
$SIRS^3 \geq 2$ m.	5 (8.3%)	1 (1.9%)	4 (57.1%)	<0.0001	0 (0%)	2 (10.5%)	3 (23.1%)	0.017

Фигура 29. Разпределението на SIRS според изхода и тежестта

Въпреки, че едва 5 (8.3%) пациенти имаха клинични данни за SIRS на 3- СОД, фаталният изход и протичането на уИАИ бяха предвидени с отлична способност. SIRS се срещаше при 57.1% от починалите и само при 1.9% от преживелите ($p < 0.0001$ Fischer exact test), при нито един (0%) пациент с ЛУИАИ, при 10.5% с ТУИАИ и 23.1% с ТУИАС ($p = 0.017$ Fischer exact test) (Фиг.29).

Показатели от ПКК и ДКК

Левкоцити (WBC)

Предоперативната средна стойност на WBC (WBC^1) не показва значение за изхода ($p = 0.141$ Student t test) и протичането ($p = 0.575$ ANOVA test) на уИАИ (Т).

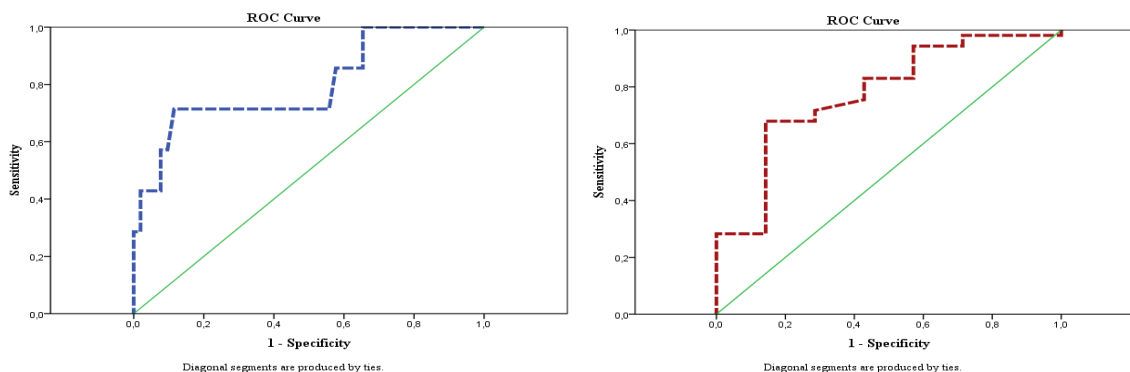
На 3-и СОД средната стойност на WBC (WBC^3) при преживелите пациенти спадна от 12.8 (предоперативно) до $8.37 \times 10^9/L$, а при починалите се увеличи от 9.58(предоперативно) до $13.6 \times 10^9/L$. Въпреки това WBC^3 не демонстрира способност да дискриминира болните според изхода ($p = 0.194$ Mann-Whitney U test). При ЛУИАИ средната стойност следоперативно спадна от 12.7 до $8.1 \times 10^9/L$, а при ТУИАС нарастна от 10.7 до $12.3 \times 10^9/L$, но и тук не установихме значима разлика ($p = 0.326$ Kruskal-Wallis) (Табл.10).

Таблица 10. Периоперативни стойности на показателите от ПКК и ДКК според изхода и тежестта

	Общо	Изход		p-value	Тежест			p-value
		Преживели	Починали		ЛУИАИ	ТУИАИ	ТУИАС	
WBC^1 , $\times 10^9/L$	12.3±6.1	12.8±6.1	9.5±5.5	0.141	12.7±4.3	12.8±8.4	10.7±5.3	0.575
WBC^3 , $\times 10^9/L$	8.7 (6.8-12.8)	8.3 (6.7-12.4)	13.6 (7.9-14.9)	0.194	8.1 (6.3-12)	10 (6.4-13.2)	12.3 (7.9-13.3)	0.326
Neu^1 , %	79.7±8.7	79.7±8.4	79.8±11.1	0.99	78.9±8.4	82.3±8.3	77.3±9.9	0.222
Neu^3 , %	74.9±10.2	73.3±9.7	84.3±9.7	0.007	71.7±10.3	73.6±8.4	82.2±9	0.006
Lym^1 , %	11.3(7.6-15.1)	11.3 (7.6-15.5)	11.15 (6.7-14.15)	0.74	11.3 (9-17.8)	9.5 (7.1-12.2)	11.5 (7.5-18)	0.164
Lym^3 , %	14.9±7.1	15.8±6.9	8.5±5.9	0.016	16.9±7.3	15.3±6.3	10±6	0.015
RBC^1 , $\times 10^{12}/L$	4.2 (3.8-4.6)	4.25 (3.85-4.68)	3.64 (3.55-4.03)	0.008	4.39 (3.84-4.93)	4.04 (3.71-4.34)	4.1 (3.41-4.63)	0.073
RBC^3 , $\times 10^{12}/L$	3.89±0.61	3.92±0.63	3.65±0.38	0.283	3.95±0.59	3.96±0.62	3.64±0.62	0.257
Hb^1 , g/L	127 (114.8-136.3)	128 (116.5-137.5)	111 (83.5-127.5)	0.026	128 (117.5-142.5)	127 (110-131)	121 (98-137)	0.237
Hb^3 , g/L	114.2±16.5	115.4±16.3	104.9±16.5	0.115	118.1±16.8	112.3±13.3	108.4±19.1	0.182
Hct^1 , L/L	0.36 (0.33-0.39)	0.37 (0.34-0.4)	0.32 (0.26-0.36)	0.025	0.37 (0.34-0.41)	0.35 (0.33-0.37)	0.36 (0.29-0.41)	0.118
Hct^3 , L/L	0.33±0.05	0.33±0.05	0.31±0.04	0.386	0.33±0.05	0.34±0.06	0.32±0.05	0.501
PLT^1 , $\times 10^9/L$	206.5 (163.8-292.3)	215 (168-291)	198 (156-357.5)	0.842	247 (185.3-337.5)	186 (154-238.5)	190 (137.5-321)	0.035
PLT^3 , $\times 10^9/L$	239±92.4	243.7±93.7	204±79.7	0.29	257.5±89.6	231.5±111.9	210.3±58.2	0.291

Неутрофили (Neu)

Нивата на неутрофилите в предоперативната ДКК (Neu^1) не показаха значими разлики между преживели и починали ($p = 0.99$ Student *t* test) (Табл.10). Отнесени към тежестта също не демонстрираха значимост ($p = 0.222$ ANOVA test). Обратно на горепосочените резултати, неутрофилните нива на 3-и СОД (Neu^3) показаха способност да дискриминират починалите от преживелите ($p = 0.007$ Student *t* test) както и да предвидят протичането на уИАИ ($p = 0.006$ ANOVA test). За прагова стойност $Neu^3 > 84.5\%$ установихме чувствителност от 71.4%, специфичност от 88.5% и добра способност за предикция за фаталния изход (AUROC = 0.797) (Фиг.30А).



	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
Neu ³	>84.5	71.4	88.5	0.797	0.103	0.596	0.998	0.011
Lym ³	>9.6	71.7	71.4	0.776	0.094	0.593	0.960	0.018

Фигура 30. Следоперативни ROC криви на **A. Neu** като предиктор на фаталния изход и **Б. Lym** като предиктор на благоприятния изход

Лимфоцити (Lym)

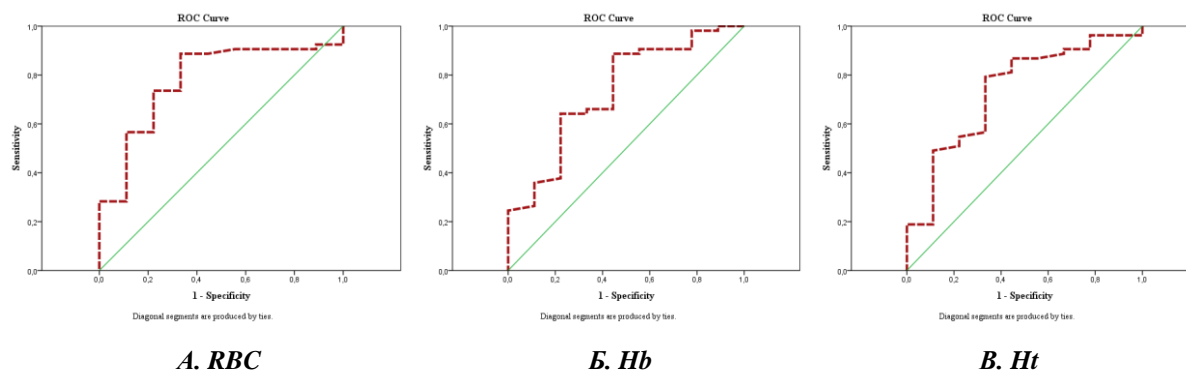
Стойностите на предоперативните лимфоцитни нива (Lym¹) не показаха значимост в зависимост от протичането ($p = 0.164$ *Krusal-Wallis test*) и изхода ($p = 0.74$ *Mann-Whitney U test*), за разлика от нивата на 3-и СОД (Lym³). С нарастване на тежестта, Lym³ значително се понижаваха – 16.9 ± 7.3 при ЛУИАИ, 15.3 ± 6.3 при ТУИАИ и 10 ± 6 при ТУИАС, $p = 0.015$ *ANOVA test*, а преживелите пациенти имаха значително по-високи Lym³ от починалите (15.8 ± 6.9 срещу 8.5 ± 5.9 , $p = 0.016$ *Student t test*). Благоприятният изход можеше да бъде предвиден при праг Lym³ > 9.6% с чувствителност от 71.7%, специфичност от 71.4% (**Фиг.30Б**).

Еритроцити (RBC), Хемоглобин (Hb), Хематокрит (Ht), Тромбоцити (PLT)

Предоперативните стойности на еритроцитите (RBC¹), хемоглобина (Hb¹) и хематокрита (Ht¹) бяха значително по-високи при преживелите в сравнение с починалите пациенти, съответно RBC¹ = 4.25 (3.85-4.68) срещу 3.64 (3.55-4.03) $p = 0.008$ *Mann-Whitney test*, Hb¹ = 128 (116.5-137.5) срещу 111 (83.5-127.5), $p = 0.026$ *Mann-Whitney test* и Ht¹ = 0.37 (0.34-0.4) срещу 0.32 (0.26-0.36), $p = 0.025$ *Mann-Whitney test*, но не успяха да предвидят тежестта (съответно $p = 0.073$, $p = 0.237$ и $p = 0.118$ *Kruskal-Wallis test* при всички).

И трите показателя демонстрираха добра предоперативна прогностична способност ($AUROC_{RBC} = 0.779$, $AUROC_{Hb} = 0.734$ и $AUROC_{Ht} = 0.736$) (Фиг.31). Предоперативните нива на тромбоцитите (PLT^1) бяха значително по-високи при ЛУИАИ сравнени с ТУИАИ и ТУИАС - съответно 247 (185.3-337.5) срещу 186 (154-238.5) срещу 190 (137.5-321), $p = 0.035$ *Kruskal-Wallis test*.

Измерените на 3-и СОД нива на еритроцитите (RBC^3), хемоглобина (Hb^3), хематокрита (Ht^3) и тромбоцитите (PLT^3) не показаха значимост нито по отношение на изхода, нито по отношение на тежестта.



	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
RBC¹	>3.9	73.6	77.8	0.779	0.079	0.623	0.935	0.008
Hb¹	>121.5	66	66.7	0.734	0.092	0.553	0.915	0.026
Ht¹	>0.336	79.2	66.7	0.736	0.091	0.558	0.914	0.025

Фигура 31. Следоперативни ROC криви на А. RBC, Б. Hb и В. Ht като предиктори на благоприятния изход

Биохимични показатели

C-реактивен протеин (CRP)

Средните нива на CRP, както предоперативно (CRP^1) така и на 3-и СОД (CRP^3) бяха по-високи в групата от починалите пациенти, но разликата не беше статистически значима (съответно $p = 0.085$ *Student t test* и $p = 0.083$ *Student t test*). При прогнозиране на тежестта CRP демонстрира по-добра способност – разликите в нивата на CRP^1 бяха много близо до статистическа значимост ($p = 0.056$ *ANOVA test*), докато нивата на CRP^3 бяха значително по-високи с нарастване на тежестта (ЛУИАИ vs ТУИАИ vs ТУИАС = 125.9 ± 63.2 vs 142.6 ± 81.2 vs 184.4 ± 55.4 , $p = 0.045$ *ANOVA test*) (Табл.11).

Таблица 11. Серумни концентрации на CRP според изхода и тежестта

	Общо	Изход		p-value	Тежест			p-value
		Преживели	Починали		ЛУИАИ	ТУИАИ	ТУИАС	
CRP^1 , mg/L	177.7±103.9	168.3±106.4	232.8±68.5	0.085	145.8± 101.9	190.8± 111.2	225.2± 75.9	0.056
CRP^3 , mg/L	143.9±70.6	138.1±69.9	187.3±64.4	0.083	125.9± 63.2	142.6± 81.2	184.4± 55.4	0.045

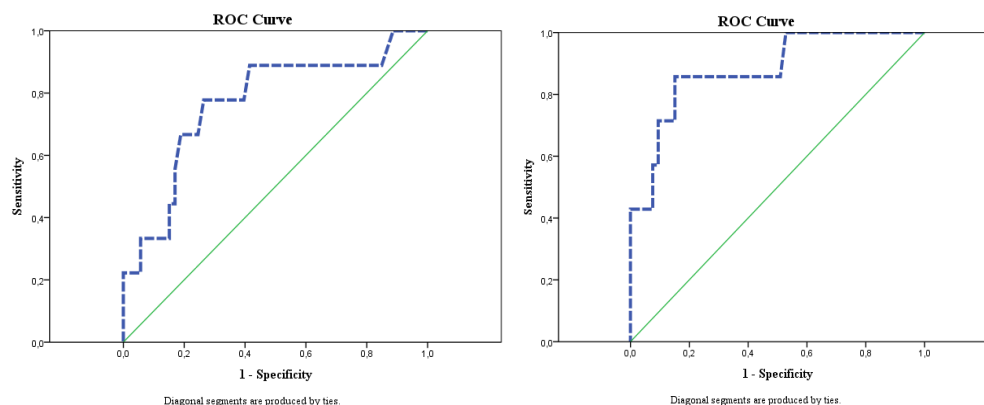
Креатинин (Cr)

Установихме, че периперативните нива на креатинин в изследваната от нас група представляват отличен прогностичен фактор.. Медианните стойности на Cr^1 и Cr^3 бяха значително по-високи при пациентите с неблагоприятен изход (съответно $p = 0.011$ *Mann-Whitney U test* и $p = 0.001$ *Mann-Whitney U test*), както и при болните с по-тежко протичащи инфекции (съответно $p = 0.001$ *Kruskal-Wallis test* и $p = 0.002$ *Kruskal-Wallis test*) (**Табл.12**).

Таблица 12. Серумни нива на креатинин според изхода и тежестта

	Общо	Изход		p-value	Тежест			p-value
		Преживели	Починали		ЛУИАИ	ТУИАИ	ТУИАС	
Cr^1 , μmol/L	85 (68- 112)	79 (67.5- 100.5)	118 (93.5- 310)	0.011	72 (66-91)	82 (73- 126)	128 (86- 197.5)	0.001
Cr^3 , μmol/L	74 (59.5- 97.75)	73 (58.5-85)	162 (99- 330)	0.001	69 (59- 79.8)	68 (57-98)	155 (78- 174.5)	0.002

Фаталният изход можеше да бъде предвиден с добра предиктивна стойност от Cr^1 (AUROC = 0.768) при праг >99.5 μmol/L с чувствителност от 77.8% и специфичност от 73.6%, и много добра предиктивна стойност от Cr^3 (AUROC = 0.88) при праг >98.5 μmol/L с чувствителност от 85.7% и специфичност от 84.9% (**Фиг.32**).



	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
Cr ¹	99.5	77.8	73.6	0.768	0.091	0.589	0.947	0.011
Cr ³	98.5	85.7	84.9	0.88	0.069	0.744	1.000	0.001

Фигура 32. ROC криви на креатининови нива измерени А. предоперативно и Б. следоперативно като предиктори на фаталния изход

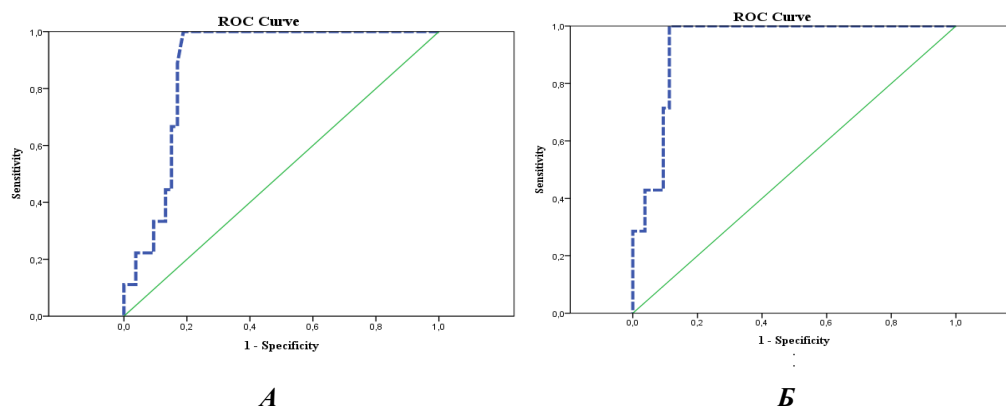
Урея (Ur)

Серумните нива на урея, измерени периоперативно показаха перфектни прогностични качества свързани с изхода и тежестта на уИИИ. Предоперативните медианни стойности на уреята бяха почти двукратно по-високи в групата с летален изход – $p < 0.0001$ Mann-Whitney *U* test, а тези на 3-и СОД почти трикратно по-високи – $p < 0.0001$ Mann-Whitney *U* test. Нивата на Ur¹ ($p < 0.0001$ Kruskal-Wallis) и Ur³ ($p < 0.0001$ Kruskal-Wallis) се покачваха със силна значимост в зависимост от по-тежкото протичане (Табл.13).

Таблица 13. Серумни нива на урея според изхода и тежестта

	Общо	Изход		p-value	Тежест			p-value
		Преживели	Починали		ЛУИИИ	ТУИИИ	ТУИАС	
Ur ¹ , mmol/L	6.45 (4.4-10.4)	5.6 (4.35-8.55)	11 (10.35-18.35)	<0.0001	5.3 (3.75-6.68)	8.5 (4.5-10.45)	11 (7.2-19.65)	<0.0001
Ur ³ , mmol/L	5.3 (3.43-7.78)	4.6 (3.2-6.65)	12.9 (10.5-26.8)	<0.0001	4.15 (3.25-5.6)	5.4 (3.1-7.7)	12.4 (7.2-17)	<0.0001

Ur¹ демонстрира добра, а Ur³ отлична прогностична способност – AUROC = 0.879 и 0.935 съответно. При предикция на неблагоприятния изход установихме прагова стойност Ur¹>10.05 mmol/L с максимална чувствителност (100%) и специфичност от 81.1%, и Ur³>8 mmol/L със същата чувствителност и специфичност от 88.87% (Фиг.33).



	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
Ur ¹	10.05	100	81.1	0.879	0.043	0.795	0.964	<0.0001
Ur ³	8.0	100	88.87	0.935	0.032	0.872	0.999	<0.0001

Фигура 33. ROC криви на урея измерени А. предоперативно и Б. следоперативно като предиктори на фаталния изход

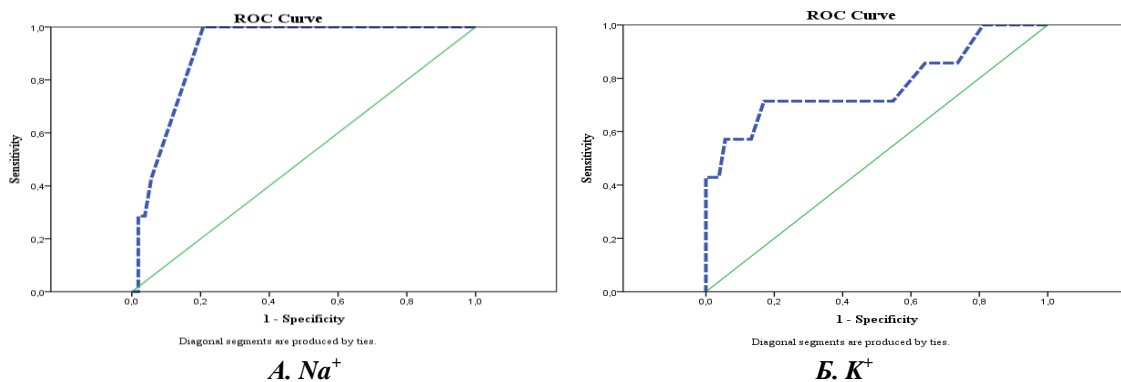
Натрий и Калий (Na и K)

Периоперативните серумни нива на Na (Na¹ и Na³) и K (K¹ и K³) не показаха асоциация с тежестта на уИАИ, както и Na¹ отнесен към изхода. В контраст на това, медианните нива на Na³ при преживелите пациенти бяха значително по-ниски в сравнение с починалите - 139 (136.5-141) срещу 145 (142-151) mmol/L, p < 0.0001. Както предоперативните нива, така и следоперативните нива на K успеха са диференцират пациентите с повишен риск за неблагоприятен изход – съответно p = 0.036 *Student t test* и p = 0.018 *Mann-Whitney U test* (Табл.14).

Таблица 14. Серумни нива на натрий и калий според изхода и тежестта

	Общо	Изход		p-value	Тежест			p-value
		Преживели	Починали		ЛУИАИ	ТУИАИ	ТУИАС	
Na ¹ , mmol/L	137 (134.75-140)	137 (134-139)	140 (135.5-143)	0.213	137.5 (135.25-139)	137 (134-141)	138 (133.5-141)	0.953
Na ³ , mmol/L	140 (137-142)	139 (136.5-141)	145 (142-151)	<0.0001	139 (137-141)	139 (136-142)	142 (137.5-146.5)	0.191
K ¹ , mmol/L	4±0.6	3.94±0.59	4.42±0.78	0.036	3.98±0.56	3.97±0.5	4.14±0.98	0.724
K ³ , mmol/L	3.8 (3.53-4.1)	3.8 (3.5-4)	4.6 (3.7-5.9)	0.018	3.84 (3.5-3.98)	3.8 (3.5-4.1)	3.9 (3.65-4.45)	0.444

Отлична прогностична способност установихме за $\text{Na}^3 > 141.5 \text{ mmol/L}$ с чувствителност и специфичност 100% и 79.2% съответно (AUROC = 0.912, $p < 0.0001$). Добра способност за предикция на фаталния изход (AUROC = 0.776, $p = 0.018$) установихме и за $\text{K}^3 > 4.15 \text{ mmol/L}$ с чувствителност от 71.4% и специфичност от 83% (Фиг.34).



	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
Na^3	141.5	100	79.2	0.912	0.038	0.837	0.988	<0.0001
K^3	4.15	71.4	83	0.776	0.116	0.549	1.000	0.018

Фигура 34. Следоперативни ROC криви на А. Натрий и Б. Калий като предиктори на фаталния изход

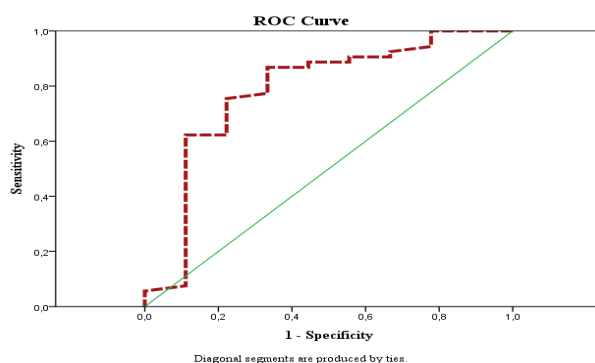
Общ белтък (TP)

Предоперативните нива на общ белтък (TP^1) бяха установени като значим прогностичен фактор влияещ върху изхода и тежестта на уИАИ. Преживелите пациенти имаха значително по-високи нива на TP^1 от починалите (63.33 ± 8.75 срещу 53.51 ± 11.75 , $p = 0.004$ Student t test), а по-тежкото протичане се асоциираше с по-ниски нива на TP^1 ($p = 0.001$ ANOVA test). Следоперативните нива на общ белтък (TP^3) не показаха значими разлики нито отнесени към изхода ($p = 0.065$ Student t test), нито към тежестта ($p = 0.201$ ANOVA test) (Табл.15).

Таблица 15. Серумни нива на общ белтък според изхода и тежестта

	Общо	Изход		p-value	Тежест			p-value
		Преживели	Починали		ЛУИАИ	ТУИАИ	ТУИАС	
TP^1 , g/L	61.9 ± 9.7 7	63.33 ± 8.75	53.51 ± 11.75	0.004	65.99 ± 8.11	61.26 ± 8.88	54.16 ± 10.08	0.001
TP^3 , g/L	55.86 ± 6.64	56.44 ± 6.47	51.53 ± 6.79	0.065	57.29 ± 6.55	55.48 ± 7.12	53.35 ± 5.66	0.201

Наблюдавахме добра способност на TP^1 да предвиди благоприятния изход – AUROC = 0.783, 95% CI = 0.539- 0.973. За изчислената оптимална прагова стойност $TP^1 > 56.6$ g/L установихме чувствителност от 75.5% и специфичност от 77.8% (**Фиг.35**).



	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
TP^1	56.6	75.5	77.8	0.783	0.097	0.539	0.973	0.007

Фигура 35. ROC крива на предоперативните нива на общ белтък като предиктор на благоприятния изход

Албумин (Alb)

Серумните нива на албумин се оказаха поредния отличен прогностичен фактор, чийто предоперативни (Alb^1) и следоперативни (Alb^3) нива показаха значителни разлики при предикция на тежестта и изхода.

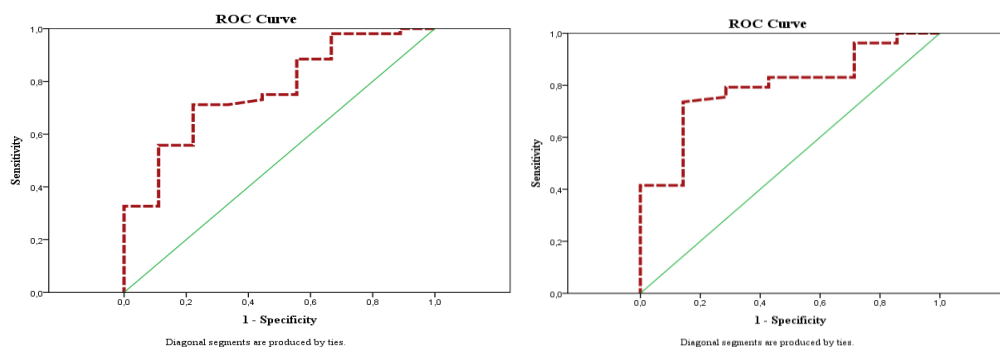
Починалите пациенти спрямо оцелелите имаха значително по-ниски средни нива както предоперативно ($Alb^1 = 27.49 \pm 5.76$ срещу 34.26 ± 6.72 g/L, $p = 0.006$ Student t test), така и на 3-и следоперативен ден ($Alb^3 = 24.3 \pm 3.96$ срещу 29.26 ± 4.75 g/L, $p = 0.011$ Student t test). Най-високи нива на Alb^1 наблюдавахме при ЛУИАИ, последвани от ТУИАИ и най-ниски при ТУИАС (36.46 ± 5.86 срещу 33.37 ± 6.82 срещу 33.37 ± 6.82 g/L, $p < 0.0001$ ANOVA test). Същата зависимост се установи и при Alb^3 – ЛУИАИ срещу ТУИАИ срещу ТУИАС = 30.6 ± 4.88 срещу 28.37 ± 4.2 срещу 25.02 ± 3.86 , $p = 0.002$ ANOVA test (**Табл.16**).

Таблица 16. Серумни нива на албумин според изхода и тежестта

	Общо	Изход		p-value	Тежест			p-value
		Преживели	Починали		ЛУИАИ	ТУИАИ	ТУИАС	
Alb^1 , g/L	33.26 ± 6.98	34.26 ± 6.72	27.49 ± 5.76	0.006	36.46 ± 5.86	33.37 ± 6.82	26.43 ± 4.22	< 0.0001
Alb^3 ,	28.68 ± 4.9	29.26 ± 4.75	24.3 ± 3.96	0.011	$30.6 \pm$	28.37 ± 4.2	$25.02 \pm$	0.002

<i>g/L</i>					4.88		3.86	
------------	--	--	--	--	------	--	------	--

Добра възможност за прогнозиране на благоприятния изход отчетохме както при Alb¹, така и при Alb³ (AUROC = 0.768 и 0.796 съответно). За прагова стойност Alb¹>29.6 g/L регистрирахме чувствителност от 71.2% и специфичност от 77.8%, а за Alb³>26.35 g/L чувствителност от 73.6% и специфичност от 85.7% (**Фиг.36**).



A.

B.

	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
Alb1	29.6	71.2	77.8	0.768	0.08	0.612	0.924	0.011
Alb3	26.35	73.6	85.7	0.796	0.077	0.645	0.948	0.011

Фигура 36. ROC криви на серумен албумин измерен А. предоперативно и Б. следоперативно като предиктори на благоприятния изход

Периоперативните серумни нива на изследваните други показатели, като **общ билирубин, директен билирубин, ASAT, ALAT и лактат** не демонстрираха значимост при прогнозиране на изхода и тежестта на уИИИ ($p > 0.05$) (**Табл.17**).

Таблица 17. Серумни нива на общ и директен билирубин, ASAT, ALAT и лактат според изхода и тежестта

	Общо	Изход		p-value	Тежест			p-value
		Преживели	Починали		ЛУИИИ	ТУИИИ	ТУИАС	
Tbil¹, $\mu\text{mol/L}$	14.85 (9.74-27.1)	14.5 (9.9-25.8)	19.4 (6.25-62.4)	0.834	13.5 (9.25-20.75)	21.7 (12.55-40.7)	23.8 (7.35-49.8)	0.052
Tbil³, $\mu\text{mol/L}$	9.45 (7.01-13.98)	9.6 (6.85-13.95)	8.8 (7.6-18.6)	0.972	8.1 (6.83-13.14)	9.9 (8.7-19.79)	8.8 (6.75-19.4)	0.361
Dbil¹, $\mu\text{mol/L}$	4.4 (1.9-9.1)	4.4 (2-7.9)	6.2 (1.55-33.6)	0.624	3.9 (1.83-5.19)	6.6 (2.7-14.4)	9 (1.7-27.1)	0.095
Dbil³, $\mu\text{mol/L}$	2.55 (1.6-4.8)	2.6 (1.6-4.5)	2.5 (1.4-7.2)	0.73	2.5 (1.45-3.44)	2.6 (1.7-5.6)	2.6 (1.5-6.65)	0.454
ASAT¹, U/L	26.45 (17.18-40.9)	26 (17.65-38.8)	36 (11.65-138.85)	0.617	24.3 (16.33-	30.6 (16.85-56.4)	35.6 (17-72.7)	0.378

					37.18)			
ASAT³, U/L	29.1 (19-44.55)	28.7 (19-42.45)	33.7 (16.8-50)	0.738	29.4 (16.98-44)	32.1 (21.9-50)	27.7 (20.1-37.3)	0.598
ALAT¹, U/L	19.75 (12.23-36.68)	22.3 (12.8-33.7)	13.3 (6.6-128.7)	0.276	18.8 (10.88-27.4)	22.3 (12.95-67.7)	25.5 (12.9-52.15)	0.414
ALAT³, U/L	23.25 (15.28-38.1)	24 (16.3-37.9)	22.4 (11.2-67.5)	0.972	23.45 (13.45-37.95)	24 (16.5-40.7)	22.4 (15.8-33.6)	0.674
Lac¹, mmol/L	1.9 (1.36-3.32)	1.78 (1.35-3.18)	2.19 (1.59-5.28)	0.215	1.67 (1.27-3)	1.68 (1.16-3.13)	3.38 (2.08-4.5)	0.066
Lac³, mmol/L	1.48 (1.1-1.98)	1.42 (1.06-1.85)	1.68 (1.5-2.16)	0.201	1.4 (1.03-1.95)	1.45 (1-1.73)	1.68 (1.27-2.95)	0.306

Показатели от хемостазен профил

Фибриноген (Fb)

Значими разлики в измерените нива на фибриноген не бяха установени при сравнение на пациентските групи нито според изхода ($p = 0.773$ Student *t* test), нито според тежестта на уИАИ ($p = 0.203$ ANOVA test) (Табл.18).

Таблица 18. Предоперативни нива на фибриноген според изхода и тежестта

	Общо	Изход		p-value	Тежест			p-value
		Преживели	Починали		ЛУИАИ	ТУИАИ	ТУИАС	
Fb	4.01±1.03	4.03±0.98	3.92±1.3	0.773	3.73±0.64	4.26±1.34	4.17±1.08	0.203

Показатели от артериален кръвно-газов анализ (КГА)

Парциално налягане на кислород (pO_2), парциално налягане на водородни йони (pH) и концентрация на бикарбонатни йони (HCO_3)

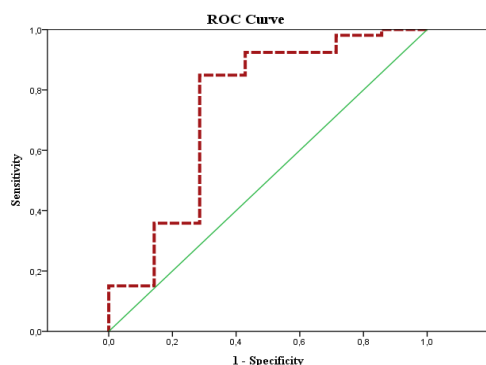
Предоперативно измереното парциално налягане на кислород (pO_2^1) се оказа единствения значим показател при сравнение в групите по тежест, като по-тежкото протичащите случаи бяха свързани с по-ниски нива на pO_2^1 ($p = 0.028$ ANOVA test) (Табл.19).

На 3-и СОД неблагоприятният изход се асоциираше с лабораторни данни за ацидоза (pH^3 починали = 7.35 (7.24-7.46) срещу pH^3 преживели = 7.45 (7.41-7.47), $p = 0.039$ Mann-Whitney U test и HCO_3^3 починали = 18.56 ± 3.43 срещу HCO_3^3 преживели = 21.47 ± 3.37 mEq/L, $p = 0.036$ Student t test. Останалите показатели не успяха да диференцират пациентите според изхода и тежестта (Табл.19).

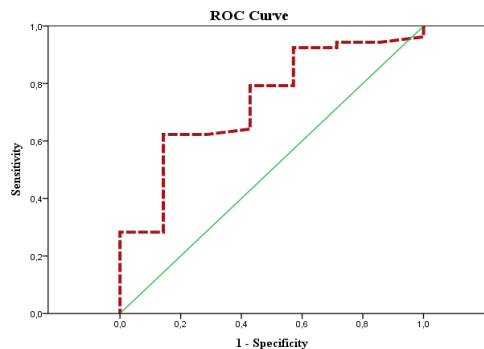
Таблица 19. Стойности на парциално налягане на кислород, парциално налягане на водородни йони и а бикарбонатни йони според изхода и тежестта

	Общо	Изход		p-value	Тежест			p-value
		Преживели	Починали		ЛУИАИ	ТУИАИ	ТУИАС	
pO_2^1 , mmHg	83.11± 24.11	85.5± 23.5	69.06 ± 24.17	0.058	91.8± 16.68	77.83± 27.02	72.91± 27.83	0.028
pO_2^3 , mmHg	85.04 ± 30.68	87.57± 29.94	65.9± 31.65	0.079	82.29± 26.73	89.06± 38.71	85.12± 27	0.765
pH^1	7.43 (7.37- 7.46)	7.43 (7.37- 7.46)	7.43 (7.35- 7.45)	0.764	7.42 (7.39- 7.45)	7.44 (7.37- 7.47)	7.38 (7.33- 7.45)	0.46
pH^3	7.44 (7.39- 7.47)	7.45 (7.41- 7.47)	7.35 (7.24- 7.46)	0.039	7.45 (7.43- 7.47)	7.42 (7.35- 7.48)	7.43 (7.35- 7.48)	0.472
HCO_3^1 , mEq/L	20.2 (18.58- 22.43)	20.3 (18.7- 22.6)	20.1 (16.7- 20.7)	0.353	20.2 (18.88- 22.08)	20.6 (18.8- 22.65)	19.9 (15- 25)	0.98
HCO_3^3 ,m Eq/L	21.13±3 .49	21.47±3.37	18.56±3.43	0.036	22.05± 2.32	20.33± 4.18	20.33± 4.18	0.16

Благоприятният изход можеше да се предвиди от pH^3 с добра точност (AUROC = 0.741) при прагова стойност >7.38 и от HCO_3^3 с добра точност (AUROC = 0.736) при праг >21.05 mEq/L (Фиг.37).



А. pH



Б. HCO₃

	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower	Upper	

						<i>bound</i>	<i>bound</i>	
pH^3	7.38	84.9	71.4	0.741	0.123	0.501	0.982	0.039
HCO_3^3	21.05	62.3	85.7	0.736	0.094	0.551	0.921	0.044

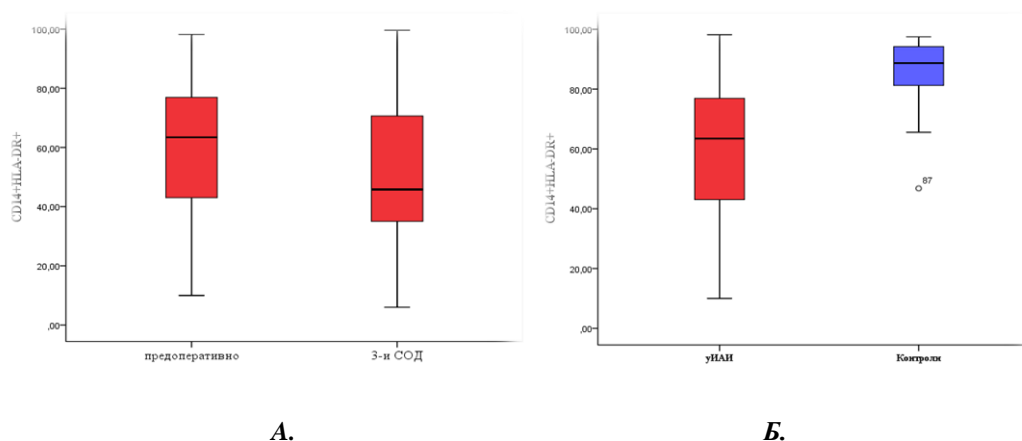
Фигура 37. Следоперативни ROC криви на А. pH и Б. HCO_3 като предиктори на благоприятния изход

Имунологични показатели

$CD14^+HLA-DR^+$ (mHLA-DR)

Предоперативно измерените средни стойности на mHLA-DR върху моноцити ($mHLA-DR^1$) бяха значително по-високи спрямо нивата им определени на 3-и СОД ($mHLA-DR^3$) - $59.92 \pm 23.26\%$ срещу $50.41 \pm 23.1\%$, $p = 0.027$ Student t test.

Предоперативно експресия на mHLA-DR беше значително по-ниската в групата пациентите с уИАИ в сравнение със здравите контроли– 63.45% с IQR 42.53-77.38% срещу 88.7% с IQR 81-94.3%, $p < 0.0001$ Mann-Whitney U test (Фиг.38).



Фигура 38. Медианни стойности на mHLA-DR А. периоперативно и Б. при уИАИ и здрави контроли

Въпреки наблюдаваните разлики на mHLA-DR между изследваната група и здравите контроли, такива не установихме нито според изхода (предоперативно $p = 0.14$ Student t test и следоперативно $p = 0.061$ Student t test), нито според тежестта (пред- $p = 0.061$ ANOVA test и следоперативно $p = 0.13$ ANOVA test) (Табл.20).

Таблица 20. Нива на mHLA-DR според изхода и тежестта

	Общо	Изход		p-value	Тежест			p-value
		Преживели	Починали		ЛУИАИ	ТУИАИ	ТУИАС	
$mHLA-DR^1$, %	59.91 ± 23.26	61.78 ± 24.01	49.34 ± 15.4	0.14	64.98 ± 21.31	61.38 ± 26.2	46.85 ± 18.97	0.061

mHLA-DR³, %	50.41± 23.1	52.48± 23.08	35.07± 17.86	0.061	53.32± 21.9	54.13± 25.68	39± 19.64	0.13
-------------------------------	----------------	--------------	-----------------	-------	----------------	-----------------	--------------	------

Тенденцията за липса на значимост се отрази и при статистическата обработка и показателя остана незначим в нашето проучване като при ROC-Curve анализът mHLA-DR¹ и mHLA-DR³ не демонстрираха прогностична способност (AUROC = 0.682, p = 0.084 и AUROC = 0.72, p = 0.061 съответно) (Табл.21).

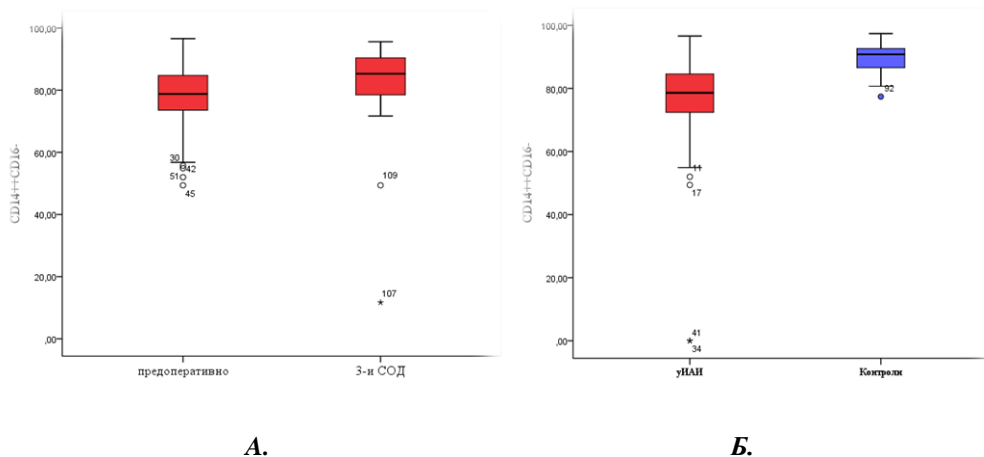
Таблица 21. ROC криви на mHLA-DR А.пред- и Б. следоперативно като предиктори на благоприятния изход

	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
mHLA-DR ¹	58.15	60.8	66.7	0.682	0.074	0.537	0.827	0.084
mHLA-DR ³	33.65	80.8	57.1	0.720	0.089	0.545	0.895	0.061

CD14⁺⁺CD16⁻ Classical Monocytes (CM)

Предоперативно процентът на класическите моноцити в периферната кръв (CM¹) беше по-нисък от измерените на 3-и СОД (CM³) – 78.8 (73.1-84.9) % срещу 85.3 (78.35-90.45) %, p = 0.008 *Mann-Whitney U test*.

Значително по-ниски нива на CM предоперативно в сравнение със здравите контроли установихме при пациентите с уИАИ– 78.6 (71.8-84.75) % срещу 92.8 (90.8-94.68) %, p < 0.0001 *Mann-Whitney U test* (Фиг.39).



Фигура 39. Медианни стойности на CM А. периоперативно и Б. при уИАИ и здрави контроли

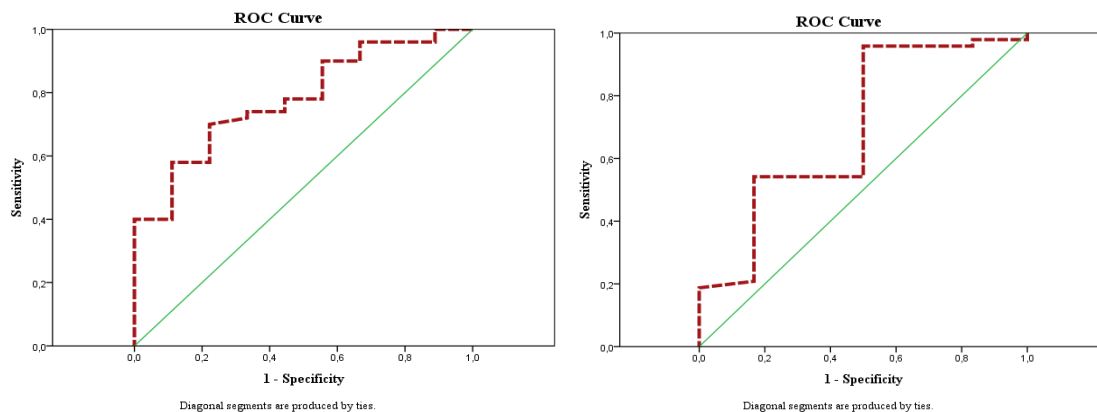
Предоперативните нива на CM в групата на починалите пациенти бяха значително по-ниски спрямо групата на преживелите (p = 0.008 *Mann-Whitney U test*), за разлика от установените стойности на 3-и СОД, при което не се регистрира

статистическа значимост ($p = 0.12$ *Mann-Whitney U test*). Периоперативните нива на експресия не демонстрираха значими различия в групите по тежест (CM^1 $p = 0.399$ *Kruskal-Wallis test* и CM^3 $p = 0.709$ *Kruskal-Wallis test*) (**Табл.22**).

Таблица 22 Нива на класически моноцити според изхода и тежестта

	Общо	Изход		p-value	Тежест			p-value
		Преживели	Починали		ЛУИАИ	ТУИАИ	ТУИАС	
CM^1 , %	78.8 (73.1-84.9)	81 (74.75-85.93)	74 (56.25-77.25)	0.008	81.8 (71.2-86.9)	77.55 (72.58-88.38)	76.5 (74.85-81.6)	0.399
CM^3 , %	85.3 (78.35-90.45)	85.75 (79.1-90.55)	78.15 (66.5-86.93)	0.120	87.2 (79.1-90.5)	85.6 (77.7-90.4)	80.55 (75.58-91.1)	0.709

При провеждането на ROC Curve анализ установихме добри прогностични качества единствено за CM^1 (AUROC = 0.781). Благоприятният изход беше успешно предвиден при праг $CM^1 > 76.15\%$ с чувствителност от 70% и специфичност от 77.8% (**Фиг.40**).



А.

Б.

	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
CM^1	76.15	70	77.8	0.781	0.074	0.637	0.926	0.008
CM^3	73.5	95.8	50	0.696	0.125	0.451	0.942	0.12

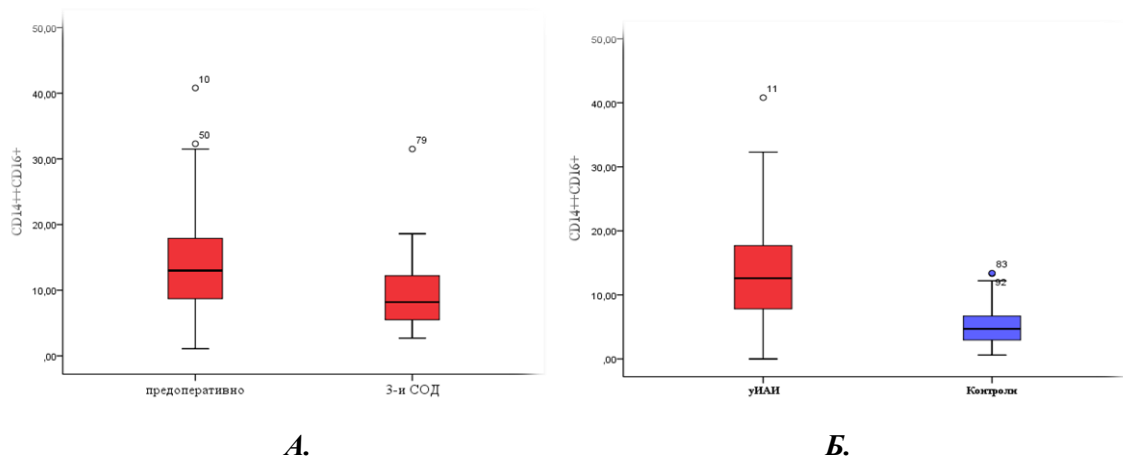
Фигура 40. ROC криви на CM^1 пред- и CM^3 следоперативно като предиктори на благоприятния изход

Оптималната прагова стойност $>76.15\%$ дискриминира успешно преживелите от починалите пациенти – 70% срещу 22%, $p = 0.01$ *Fischer exact test*, за разлика от тежестта на уИАИ – ЛУИАИ срещу ТУИАИ срещу ТУИАС = 70.4% срещу 58.3% срещу 58.3%, $p = 0.526$ *Chi-square test*.

CD14⁺⁺CD16⁺ Intermediate Monocytes (IM)

Предоперативните нива на интермедиерни/междинни моноцити (IM¹) при болните бяха значително по-високи от тези на 3-и СОД (IM³) – 13 (8.4-18.1) % срещу 8.2 (5.5-12.4) %, $p < 0.0001$ *Mann-Whitney U test*.

Здравите контроли имаха много по-ниски медианни нива на IM от тези на пациентите с уИАИ, измерени предоперативно – 4.7 (2.7-6.7) % срещу 12.6 (7.7-17.9) %, $p < 0.0001$ *Mann-Whitney U test* (**Фиг.41**).



А. Б.
Фигура 41. Медианни стойности на IM А. периоперативно и Б. при уИАИ и здрави контроли

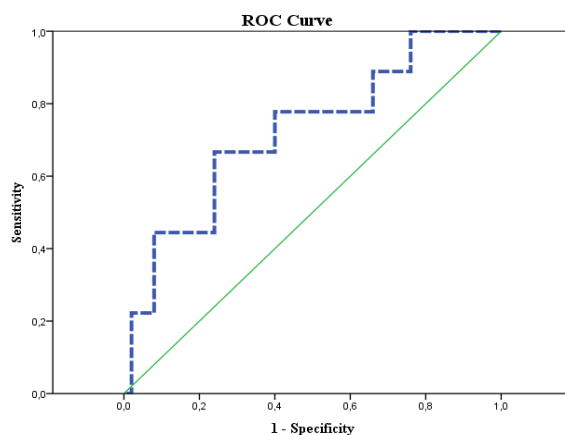
Починалите пациенти бяха установени със значително по-високи средни стойности както на IM¹ (19.47 ± 8.69 срещу 13.26 ± 7.8 , $p = 0.035$ *Student t test*), така и на IM³ (14.77 ± 9.8 срещу 8.6 ± 3.98 , $p = 0.005$ *Student t test*) като разликата на 3-и СОД беше още по-отчетлива. Периоперативните нива на IM не демонстрираха значимост при класифициране на протичането на уИАИ (IM¹ $p = 0.698$ *ANOVA test* и IM³ $p = 0.486$ *ANOVA test*) (**Табл.23**).

Таблица 23. Нива на класически моноцити според изхода и тежестта

	Общо	Изход		p-value	Тежест			p-value
		Преживели	Починали		ЛУИАИ	ТУИАИ	ТУИАС	
IM ¹ , %	14.2 ± 8.18	13.26 ± 7.8	19.47 ± 8.69	0.035	13.49 ± 7.73	14.14 ± 9.84	15.93 ± 6.31	0.698
IM ³ , %	9.27 ± 5.17	8.6 ± 3.98	14.77 ± 9.8	0.005	8.64 ± 3.8	9.14 ± 4.56	10.83 ± 8.04	0.486

При прогнозиране на изхода единствено IM¹ показва предиктивна способност (AUROC = 0.722, $p = 0.035$). Оптималната прагова стойност $> 16.9\%$ позволи

прогнозиране на смъртността с чувствителност от 66.7% и специфичност от 76%. Въпреки, че IM^3 успешно разграничи починалите от преживелите, ROC Curve анализът не разкри прогностични качества за този маркер ($p = 0.108$) (**Фиг.42**).



	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
IM¹	16.9	66.7	76	0.722	0.094	0.538	0.907	0.035

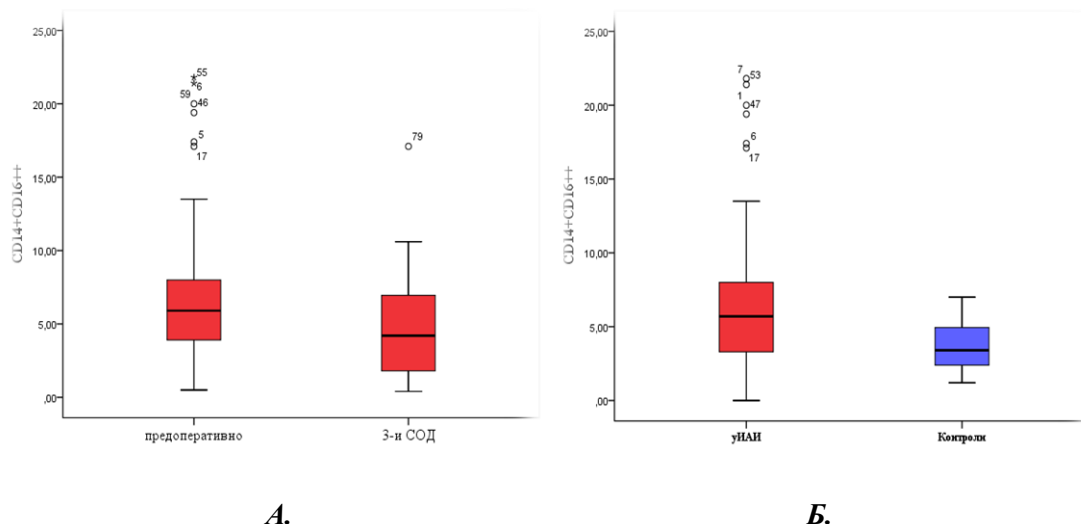
Фигура 42. ROC крива на IM предоперативно като предиктор на фаталния изход

Праговата стойност $IM^1 >16.9\%$ беше установена при значително по-висок процент от пациентите с фатален изход отколкото при преживелите (66.7% срещу 24% съответно, $p = 0.018$ *Fischer exact test*). Процентното разпределение на болните с $IM^1 >16.9\%$ не показва значими разлики в зависимост от протичането – ЛУИИИ срещу ТУИИИ срещу ТУИАС = 25.9% срещу 30% срещу 41.7%. $p = 0.614$ *Chi-square test*).

CD14⁺CD16⁺⁺ Non-classical Monocytes (NM)

Медианните нива на неklasическите моноцити, измерени предоперативно (NM^1) бяха значително по-високи от тези на 3-и СОД ($NM3$) – 5.9 (3.8-8) % срещу 4.2 (1.8-7) %, $p = 0.008$ *Mann-Whitney U test*.

Предоперативните нива при пациентите с уИИИ имаха значително по-високи медианни стойности от тези при здравите контроли – 5.7 (3.1-8) % срещу 3.4 (2.4-5) %, $p = 0.002$ *Mann-Whitney U test* (**Фиг.43**).



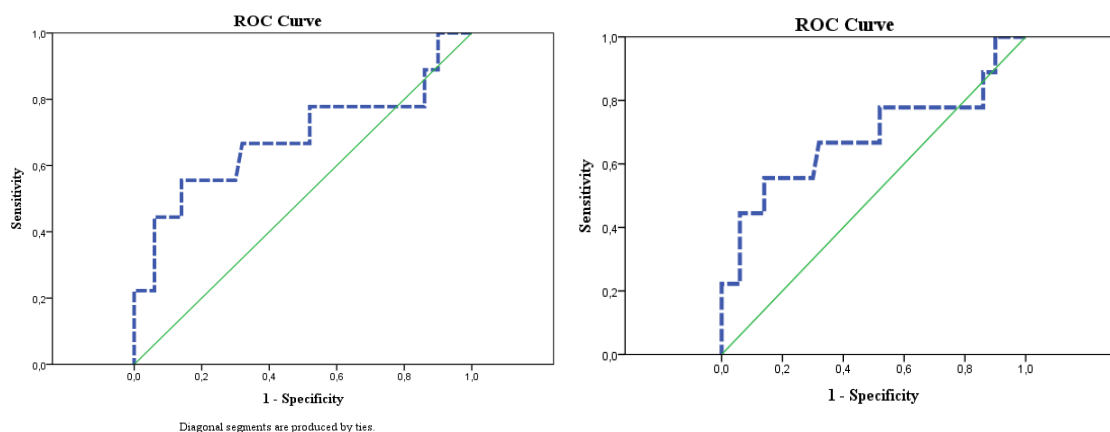
Фигура 43. Медианни стойности на NM А. периоперативно и Б. при уИАИ и здрави контроли

Сравнявайки периоперативните нива на NM според изхода, отчетохме значимост само на 3-и СОД - $p = 0.046$ Mann-Whitney *U* test, докато NM^1 в групите по тежест бяха почти еквивалентни – $p = 0.973$ Kruskal-Wallis test (Табл.24).

Таблица 24. Нива на неklasически моноцити според изхода и тежестта

	Общо	Изход		p-value	Тежест			p-value
		Преживели	Починали		ЛУИАИ	ТУИАИ	ТУИАС	
NM^1 , %	5.9 (3.8-8)	5.7 (3.68-7.75)	8.8 (3.9-19.25)	0.082	5.7 (4.3-8)	5.95 (3.1-8.6)	5.65(2.6-14.7)	0.973
NM^3 , %	4.2 (1.8-7)	3.7 (1.65-6.55)	6.55 (3.93-11.78)	0.046	3.4(1.58-7.53)	3.7 (1.8-5.7)	5.8(2.85-7.1)	0.486

Единствено NM^3 показва добра прогностична способност със значимост (AUROC = 0.752, $p = 0.046$). При предикция на неблагоприятния изход установихме чувствителност от 66.7% и специфичност от 73.5% за прагова стойност $NM^3 > 5.95\%$ (Фиг.44).



А.

Б.

	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
NM ¹	7	66.7	68	0.683	0.117	0.454	0.913	0.082
NM ³	5.95	66.7	73.5	0.752	0.095	0.565	0.939	0.046

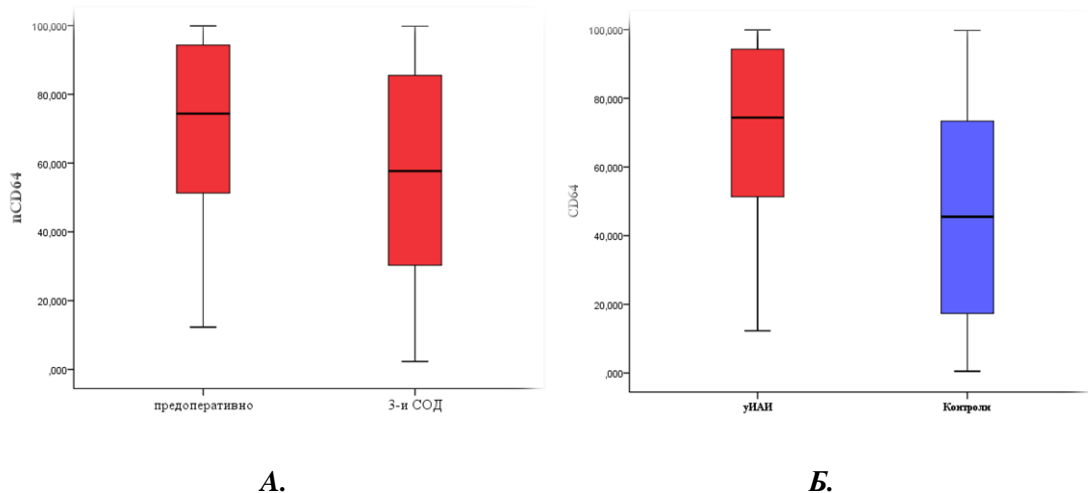
Фигура 44. ROC криви на NM А.пред- и Б. следоперативно като предиктори на фаталния изход

Въпреки, че при 66.7% от починалите и едва 26.5% от преживелите наблюдавахме NM³ > 5.95%, статистически значима разлика не беше отчетена ($p = 0.066$ Fischer exact test). NM³ > 5.95% не демонстрира и асоциация с тежестта ($p = 0.33$ Chi-square test).

Неутрофилен CD64 (nCD64)

Следоперативно измерените нива на експресия на nCD64 (nCD64³) бяха значително по-ниски от предоперативните (CD64¹) – 57.7 (30.2-86.1) % срещу 74.4 (51-94.4) %, $p = 0.011$ Mann-Whitney U test.

Силно значима разлика беше отчетена за нивата на nCD64¹ при пациентите с уИАИ и здравите контроли – 74.4 (51-94.4) % срещу 45.5 (16.6-76.7) %, $p < 0.0001$ Mann-Whitney U test (Фиг.45).



Фигура 45. Медианни стойности на nCD64 А. периперативно и Б. при уИАИ и здрави контроли

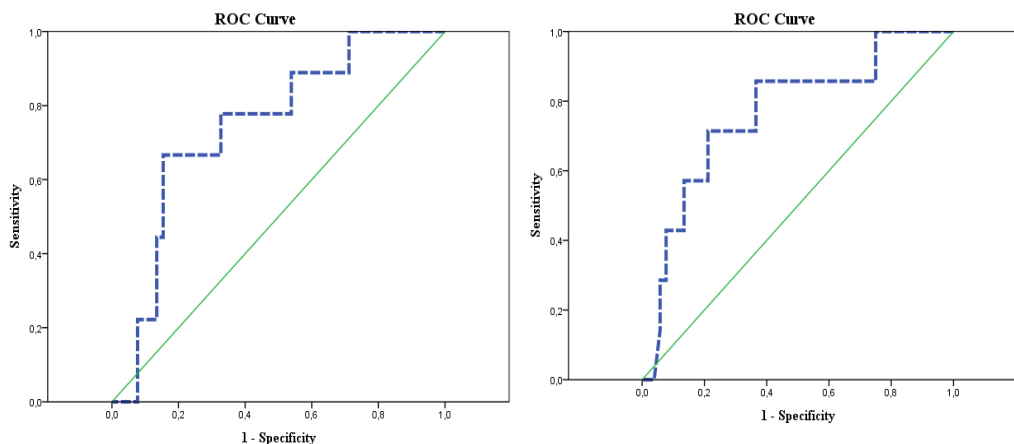
Починалите пациенти бяха успешно разграничени от преживелите благодарение на медианните стойности на nCD64 както предоперативно (съответно 96.8% с интерквартилен обхват 77.15-98.4% срещу 71.85% с интерквартилен обхват 47.83-90.6%, $p = 0.02$ Mann-Whitney U test), така и на 3-и СОД (съответно 90.7 % с интерквартилен обхват 66.2-97.7% срещу 56.3 % с интерквартилен обхват 28.48-84.38%, $p = 0.024$ Mann-Whitney U test). Пероперативните нива на nCD64 не показаха значими разлики в

зависимост от протичането ($nCD64^1$ $p = 0.358$ *Kruskal-Wallis test* и $nCD64^3$ $p = 0.293$ *Kruskal-Wallis test*) (**Табл.25**).

Таблица 25. Нива на $nCD64$ според изхода и тежестта

	Общо	Изход		p-value	Тежест			p-value
		Преживели	Починали		ЛУИАИ	ТУИАИ	ТУИАС	
$nCD64^1$, %	74.4 (51-94.4)	71.85 (47.83-90.6)	96.8 (77.15-98.4)	0.02	75.95 (43.73-90.6)	72.1 (52.93-98.8)	81.7 (59.65-97.6)	0.358
$nCD64^3$, %	57.7 (30.2-86.1)	56.3 (28.48-84.38)	90.7 (66.2-97.7)	0.024	46.75 (26.7-88.18)	59 (26.13-84.5)	66.2 (52.8-92.55)	0.293

Добра прогностична способност беше установена както за $nCD64^1$ (AUROC = 0.744), така и за $nCD64^3$ (AUROC = 0.765) при предикцията на фаталния изход. За предоперативните нива на експресия отчетохме прагова стойност $nCD64^1 >94.8\%$ с чувствителност и специфичност от 66.7% и 84.6%, съответно. При оптимална прагова стойност $nCD64^3 >84.85\%$ регистрирахме чувствителност от 71.4% и специфичност от 78.8% (**Фиг.46**).



А.

Б.

	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
$nCD64^1$	94.8	66.7	84.6	0.744	0.082	0.582	0.905	0.02
$nCD64^3$	84.85	71.4	78.8	0.765	0.096	0.577	0.953	0.024

Фигура 46. ROC криви на $nCD64$ А.пред- и Б. следоперативно като предиктори на фаталния изход

Установената предоперативна прагова стойност $>94.8\%$ беше наблюдавана при значително по-висок процент от починалите в сравнение с преживелите пациенти ($p =$

0.003 *Fischer exact test*). Тази прагова стойност показва и значителна асоциация с протичането - $p = 0.015$ *Chi-square test*.

Оптималният следоперативен праг $>84.85\%$ регистрирахме при 71.4% от починалите и 21.2% от преживелите болни ($p = 0.013$ *Fischer exact test*). Не се установи значима разлика на $nCD64^3 >84.85\%$ в групите по тежест ($p = 0.413$ *Fischer exact test*) (**Табл.26**).

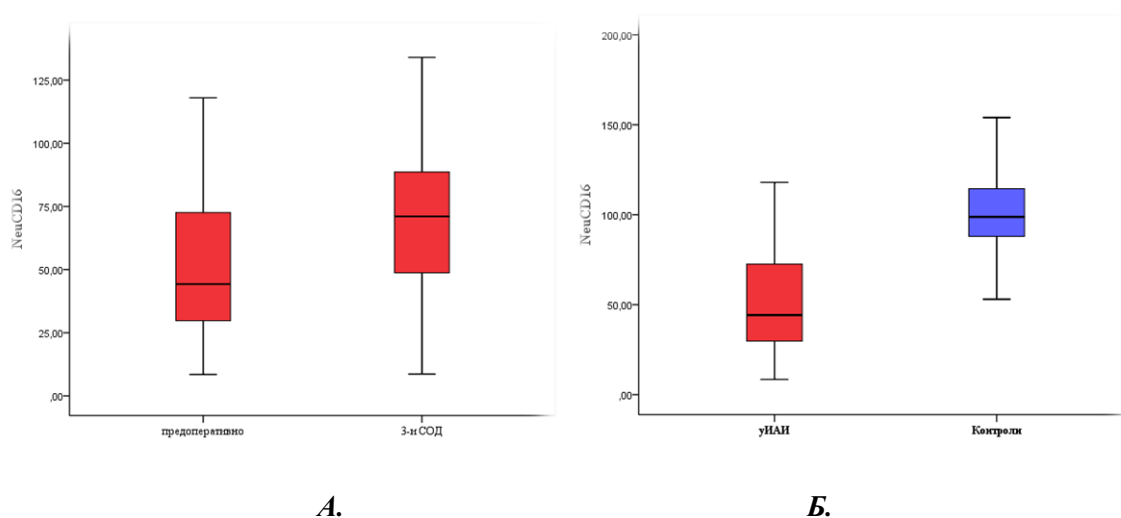
Таблица 26. Периоперативно прагови стойности на $nCD64$ според изхода и тежестта

Праг	Изход		p-value	Тежест			p-value
	Преживели	Починали		ЛУИАИ	ТУИАИ	ТУИАС	
$nCD64^1 > 94.8\%$	8 (15.4%)	6 (66.7%)	0.003	2 (7.1%)	8 (40%)	4 (30.8%)	0.015
$nCD64^3 >84.85\%$	11 (21.2%)	5 (71.4%)	0.013	8 (28.6%)	3 (16.7%)	5 (38.5%)	0.413

Неутрофилен $CD16$ ($nCD16$)

По-високи нива на експресия на $nCD16$ се установи при направен сравнителни анализ на медианните стойности на показателя на 3-и СОД ($nCD16^3$) в сравнение с предоперативно измерените нива ($nCD16^1$) - 71.05 IQR 48.48 - 89.95 MFI срещу 44.25 IQR 29.58 – 73.33 MFI, $p = 0.001$ *Mann-Whitney U test*.

Силно значима разлика в експресията на $nCD16$ върху неутрофили беше наблюдавана между здравите контроли и предоперативно при пациентите с уИАИ. Първите имаха над 2 пъти по-високи нива на маркера (98.8 IQR 87.5 - 116 MFI срещу 44.25 IQR 29.58 – 73.33 MFI, $p < 0.0001$ *Mann-Whitney U test*).



Фигура 47. Медианни стойности на $nCD16$ А. периоперативно и Б. при уИАИ и здрави контроли

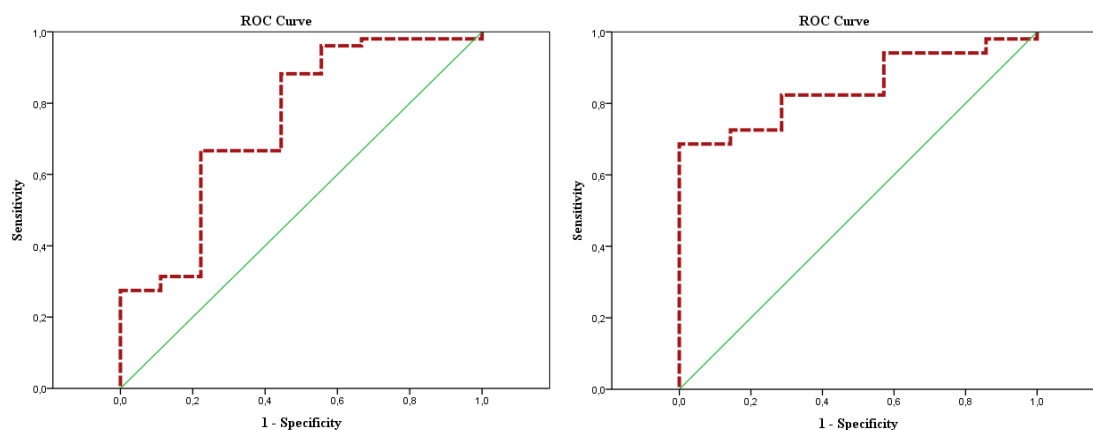
Предоперативните нива на nCD16 успешно дискриминираха пациентите с благоприятен изход като по-високите стойности се асоциираха с по-ниска смъртност. Медианната стойност на nCD16¹ беше почти двукратно по-висока при преживелите в сравнение с починалите пациенти ($p = 0.02$ *Mann-Whitney U test*), като тази закономерност се запази и следоперативно ($p = 0.006$ *Student t test*).

Не открихме значимост при сравнение на маркера според протичането на уИИИ както предоперативно - $p = 0.252$ *Kruskal-Wallis test*, така и на 3-и СОД $p = 0.169$ *ANOVA test* (Табл.27).

Таблица 27. Нива на nCD16 според изхода и тежестта

	Общо	Изход		p-value	Тежест			p-value
		Преживели	Починали		ЛУИИИ	ТУИИИ	ТУИАС	
nCD16¹, MFI	44.25 (29.58- 73.33)	48.8 (31.5- 75.6)	25.5 (10.7- 49.2)	0.02	49.9 (31.5- 77.8)	52.3 (28.88- 75.75)	38.4 (16.76- 54.1)	0.252
nCD16³, MFI	70.72± 30.82	74.78 ± 30.2	41.16± 16.23	0.006	76.34± 31.49	72.31± 35.45	56.86± 17.38	0.169

Предоперативно установихме добра прогностична способност на nCD16 (AUROC = 0.745) и значително по-добра на 3-СОД (AUROC = 0.846). Благоприятният изход беше успешно предвиден при предоперативен праг > 34.75 MFI с чувствителност от 66.7% и специфичност от 77.8%, както и следоперативно при прагова стойност nCD16³ > 54.8 MFI с чувствителност от 72.5% и специфичност от 85.7% (Фиг.48).



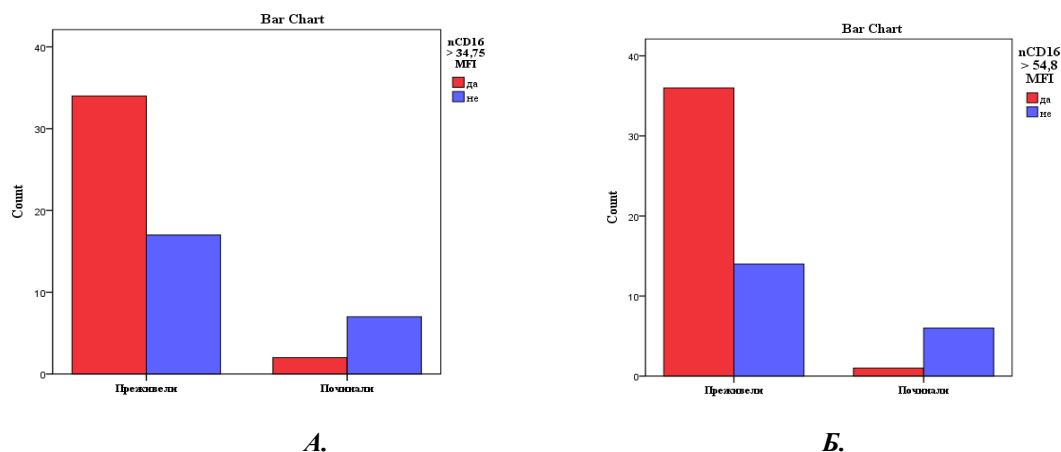
A.

B.

	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
nCD16 ¹	34.75	66.7	77.8	0.745	0.096	0.558	0.932	0.02
nCD16 ³	54.8	72.5	85.7	0.846	0.056	0.736	0.955	0.003

Фигура 48. ROC криви на nCD16 А.пред- и Б. следоперативно като предиктори на благоприятния изход

При сравняване на установените оптимални прагови стойности според изхода и тежестта, отчетохме следните закономерности: $nCD16^1 > 34.75$ MFI и $nCD16^3 > 54.8$ MFI се наблюдаваха при значително по-висок процент от преживелите пациенти ($p = 0.023$ *Fischer exact test* и $p = 0.006$ *Fischer exact test*, съответно) (**Фиг.49**). И двете прагови стойности не успяха да разграничат тежестта на уИАИ - за $nCD16^1 > 34.75$ MFI установихме $p = 0.811$ *Chi-square test*, а за $nCD16^3 > 54.8$ MFI – $p = 0.223$ *Chi-square test*.

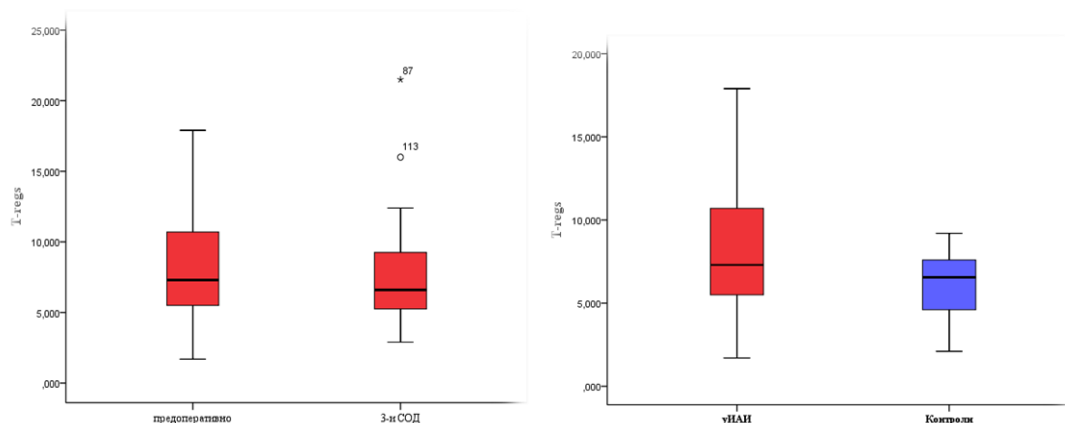


Фигура 49. Прагови стойности на nCD16 А. пред- и Б. следоперативно в зависимост от изхода

T-регулаторни клетки ($CD4^+ CD25^+ CD127^{low/neg}$ T-regs)

Предоперативно измерените нива на T-regs (T-regs¹) и на 3-и СОД (T-regs³) показаха сравними медианни стойности (7.3 IQR 5.35 - 10.75% срещу 6.6 IQR 5.2 - 9.3% съответно, $p = 0.215$ *Mann-Whitney U test*).

Значима разлика беше установена между предоперативните нива на T-regs в пациентската група и контролната група - 7.3 IQR 5.35 - 10.75% срещу 6.55 IQR 4.55 - 7.6% съответно, $p = 0.023$ *Mann-Whitney U test* (**Фиг.50**).



А.

Б.

Фигура 50. Медианни стойности на Tregs А. периоперативно и Б. при уИАИ и здрави контроли

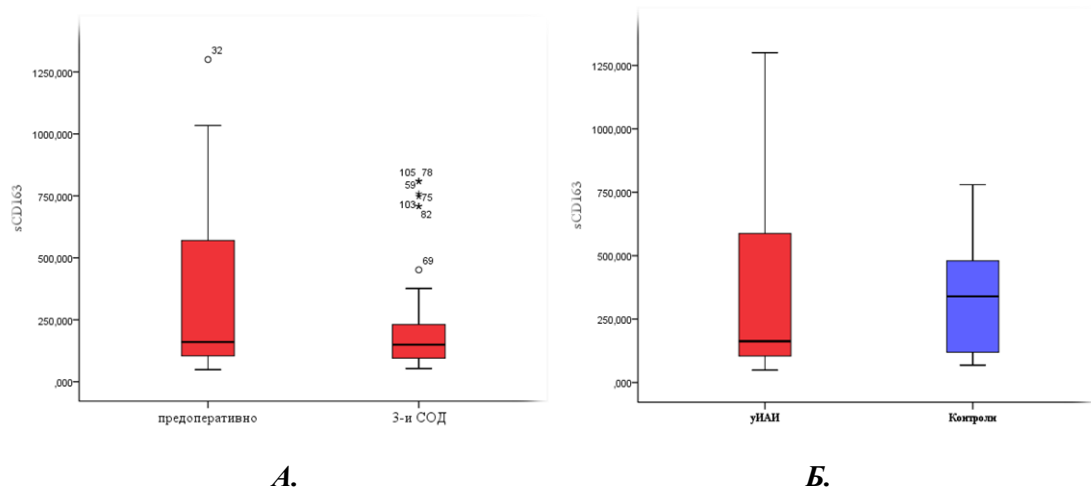
Нива на показателя предоперативно не демонстрираха значими разлики нито в зависимост от изхода (T-regs¹_{преживели} срещу T-regs¹_{починали} = 7.05 (5.28-10.95) % срещу 8 (5.9-8.85) %, p = 0.992 *Mann-Whitney U test* и T-regs³_{преживели} срещу T-regs³_{починали} = 6.75 (5.53-9.68) % срещу 5.2 (3.4-7) %, p = 0.109 *Mann-Whitney U test*), нито с тежестта (T-regs¹_{ЛУИАИ} срещу T-regs¹_{ТУИАИ} срещу T-regs¹_{ТУИАС} = 6.9% с IQR 5.28-8.6% срещу 7.55% с IQR 5.1-10.78% срещу 8.6% с IQR 6.85-11.05%, p = 0.478 *Kruskal-Wallis test* и T-regs³_{ЛУИАИ} срещу T-regs³_{ТУИАИ} срещу T-regs³_{ТУИАС} = 6.5% с IQR 5.5-9.1% срещу 7.15% с IQR 5.43-9.28% срещу 6.75% с IQR 5.13-10.33%, p = 0.911 *Kruskal-Wallis test*).

ROC Curve анализът не откри възможности за прогнозиране на благоприятния изход нито за Tregs¹ (p = 0.992, AUROC = 0.501), нито за Tregs³ (p = 0.109, AUROC = 0.689).

Разтворим CD163 (sCD163)

Серумни концентрации на sCD163 (sCD163¹) преди операцията показаха сравними медианни стойности с тези на 3-и СОД (sCD163³) – 162.75 IQR 104.24 – 605.36 ng/mL срещу 149.57 IQR 94.65 – 239.95 ng/mL, p = 0.243 *Mann-Whitney U test*.

Установихме, че при здравите контроли и пациентската група преди оперативното лечение не се наблюдава значима разлика в серумните нива на sCD163 - 162.75 IQR 104.24 – 605.36 ng/mL срещу 339.66 IQR 118.9 – 489.85 ng/mL, p = 0.464 *Mann-Whitney U test* (Фиг.51).



А.

Б.

Фигура 51. Медианни стойности на sCD163 А. периоперативно и Б. при уИАИ и здрави контроли

Предоперативните серумните концентрации на sCD163 не демонстрираха значимост при диференциране на тежестта (sCD163¹_{ЛУИИИ} срещу sCD163¹_{ТУИИИ} срещу sCD163¹_{ТУИАС} = 154.85 ng/mL с IQR 98.22-487.23 ng/mL срещу 158.34 ng/mL с IQR 103.3-728.2 ng/mL срещу 165.05 с IQR 108.89-676.68 ng/mL, $p = 0.888$ *Kruskal-Wallis test*) и изхода (срещу sCD163¹_{преживели} срещу sCD163¹_{починали} = 164.66 ng/mL с IQR 106.85-623.05 ng/mL срещу 113.54 ng/mL с IQR 98.76-532.66 ng/mL, $p = 0.399$ *Mann-Whitney U test*).

Същата закономерност се наблюдава при диференциране на тежестта (sCD163³_{ЛУИИИ} срещу sCD163³_{ТУИИИ} срещу sCD163³_{ТУИАС} = 124.99 ng/mL с IQR 91.55-219 ng/mL срещу 152.82 ng/mL с IQR 102.34-209.96ng/mL срещу 149.57 с IQR 117.66-413.9 ng/mL, $p = 0.491$ *Kruskal-Wallis test*) и изхода (срещу sCD163³_{преживели} срещу sCD163³_{починали} = 154.17 ng/mL с IQR 95.05-249.19 ng/mL срещу 109.22 ng/mL с IQR 91.55-149.57ng/mL, $p = 0.399$ *Mann-Whitney U test*) и на 3-и СОД.

Не открихме прогностична способност на sCD163 да предвиди благоприятния изход както предоперативно ($p = 0.399$, AUROC = 0.589), така и на 3-и СОД ($p = 0.285$, AUROC = 0.626).

Панел прогностични биомаркери

На базата на получените резултати пристъпихме към създаването на панел от значими имунологични биомаркери, при които установихме площ под кривата **AUROC > 0.7** и степен на значимост $p < 0.05$, като крайната цел беше да повишим значително оценката за клиничния изход при пациентите с усложнени интраабдоминална инфекция.

Оформихме два вида панел – за благоприятен (***Prognostic biomarker panel for survival - PBPS***) и за фатален изход (***Prognostic biomarker panel for mortality - PBPM***) използвайки установените при ROC Curve анализа прагови стойности за всеки биомаркер: $CM^1 > 76.15\%$; $nCD16^1 > 34,75$ MFI; $IM^1 > 16.9\%$; $NM^3 > 5.95\%$; $nCD64^1 > 94.8\%$; $nCD64^3 > 84.85\%$).

Панел прогностични биомаркери за благоприятен изход – Prognostic biomarker panel for survival (PBPS)

Имунологичните биомаркери, които демонстрираха значимост при предикция на благоприятния изход предоперативно, бяха само два – класическите CD14⁺⁺CD16⁻ моноцити (CM¹) и неутрофилния CD16 (nCD16¹).

При налични нива на експресия над установения праг (посочен по-горе) на единия от двата биомаркера оценихме с коефициент 1, а при надпрагови стойности на двата биомаркера с коефициент 2. При липса на надпрагова експресия на маркерите пациентът получи 0 точки. Така създадения предоперативен панел биомарекри за благоприятен изход (PBPS¹) имаше скала от 0 до 2 точки. PBPS¹ беше изследван и анализиран при 59 пациенти, тъй като при 3-ма предоперативно взетата проба беше компрометирана.

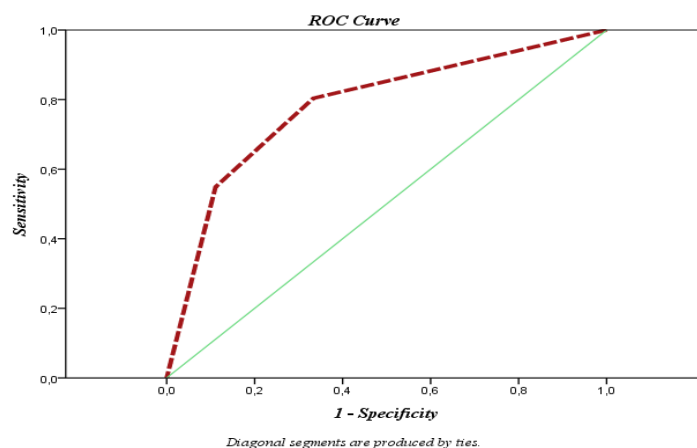
При прилагане на същата скала за оценка на 3-и СОД в изследваната от нас група не се установи значимост на двата маркера едновременно, поради което приложението им в следоперативния период остана за последващи научни проучвания.

Таблица 28. PBPS¹ според изхода

PBPS ¹	Общо	Изход		p-value
		Преживели	Починали	
0	15 (25.4%)	9 (18%)	6 (66.7%)	0.005
1	15 (25.4%)	13 (26%)	2 (25.4%)	
2	29 (49.2%)	28 (56%)	1 (11.1%)	

PBPS¹ демонстрира значителни положителни възможности да диференцира пациентите с висок шанс от възтановяване ($p = 0.005$ *Fischer exact test*). При 2/3 от починалите пациенти (66.7%) липсваше позитивна стойност и на двата маркера, а при преживелите под 1/5 (18%) имаха подпрагови нива. Над половината (56%) от болните с благоприятен изход и само един (11.1%) от деветте починали позитивираха и двата биомаркера (**Табл.28**).

Наблюдавахме добра прогностична способност за PBPS¹ при предикция на благоприятния изход (AUROC = 0.791, $p = 0.006$). При наличие на поне един позитивен биомаркер установихме чувствителност от 82% и специфичност от 66.7% (**Фиг.52**).



	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
<i>PBPS¹</i>	≥ 1	82	66.7	0.791	0.081	0.663	0.949	0.006

Фигура 52. ROC крива на *PBPS¹* като предиктор на благоприятния изход

Панел прогностични биомаркери за фатален изход – Prognostic biomarker panel for mortality (*PBPM*)

Предоперативен панел прогностични биомарекри за фатален изход - Prognostic biomarker panel for mortality (*PBPM¹*)

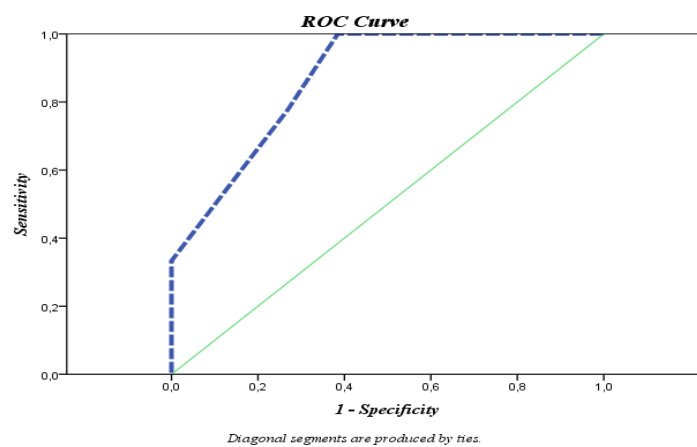
Имунологичните биомаркери, които показаха статистическа значимост относно прогнозиране на смъртността бяха два – интермердиерните CD14⁺⁺CD16⁺ моноцити (IM¹) и неутрофилния CD64 (nCD64¹). При надпрагова експресия за всеки от тези биомаркери пациентът получаваше по 1 точка. По този начин създадохме предоперативен панел биомарекри за фатален изход (*PBPM¹*), който имаше скала от 0 до 2 точки. Изследвахме и анализирахме *PBPM¹* при 59 пациенти, тъй като при 3-ма предоперативно взетата кръвна проба беше компрометирана.

Таблица 29. Стойности на *PBPM¹* според изхода

<i>PBPM¹</i>	Общо	Изход		p-value
		<i>Преживели</i>	<i>Починали</i>	
0	31 (52.5%)	31 (62%)	0 (0%)	< 0.0001
1	24 (40.7%)	18 (36%)	6 (66.7%)	
2	4 (6.8%)	1 (2%)	3 (33.3%)	

При сравняване на $PBPM^1$ между пациентите в зависимост риска от неблагоприятен изход от заболяването, отчетохме разлика с много добре изразена клинична и математически определена значимост ($p < 0.0001$ *Fischer exact test*). Тридесет и един (62%) от преживелите и нито един (0%) от починалите болни имаха $PBPM^1 = 0$ точки от скалата. Наличие на надпрагови нива и на двата маркера наблюдавахме при 33.3% от починалите и едва при 2% от преживелите пациенти (*Табл.29*).

Установихме много добра способност на $PBPM^1$ да прогнозира неблагоприятния изход (AUROC = 0.863). При прагова стойност ≥ 1 т. наблюдавахме максимална чувствителност от 100% и специфичност от 62% (*Фиг.53*).



	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
$PBPM^1$	≥ 1	100	62	0.863	0.053	0.760	0.967	0.001

Фигура 53. ROC крива на $PBPM^1$ като предиктор на фаталния изход

Следоперативен панел прогностични биомаркери за фатален изход - Prognostic biomarker panel for mortality ($PBPM^3$)

Два от изследваните на 3-и СОД имунологични биомаркери проявиха значима способност за предикция на фаталния изход – неklasическите $CD14^+CD16^{++}$ моноцити (NM^3) и неутрофилния $CD64$ ($nCD64^3$). Всеки пациент получи по една точка за надпрагова стойност на един биомаркер и по 2 точки за надпрагова стойност на два биомаркера. Така оформихме следоперативен панел прогностични биомаркери за фатален изход ($PBPM^3$) със скала от 0 до 2 точки.

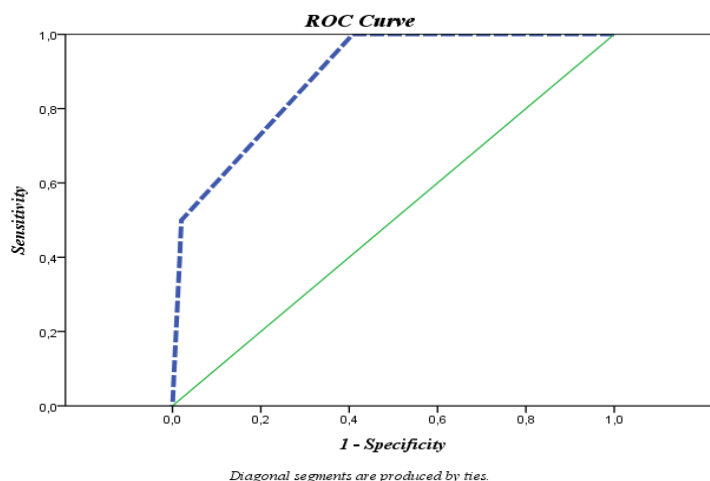
Панелът беше анализиран при 55 пациенти, тъй като двама починаха преди взимането на кръвна проба на 3-и СОД, а пет от следоперативните проби за конкретните биомаркери бяха копрометирани

Таблица 30. Стойности на RBPM³ според изхода

RBPM ³	Общо	Изход		p-value
		Преживели	Починали	
0	29 (52.7%)	29 (59.2%)	0 (0%)	< 0.0001
1	22 (40%)	19 (38.8%)	3 (50%)	
2	4 (7.3%)	1 (2%)	3 (50%)	

Сравнителният анализ на RBPM³ установи силно значима разлика между преживели и починали ($p < 0.0001$ Fisher exact test). Нарастването на точковия сбор се наблюдаваше с все по-рядка честота в групата на пациентите с благоприятен изход – 29 (59.2%) болни имаха RBPM³ = 0 т., 19 (38.8%) имаха 1 т. и един (2%) - 2т. При нито един (0%) от починалите пациенти не установихме подпрагови стойности на съответните биомаркери, докато 50% бяха с надпрагова стойност на единия и 50% с надпрагова стойност и на двата биомаркера (Табл.30).

ROC Curve анализът разкри много добри възможности на RBPM³ за прогнозиране на фаталния изход (AUROC = 0.888). При прагова стойност ≥ 1 т. наблюдавахме максимална чувствителност от 100% и специфичност от 59.2% (Фиг. 54).



	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	Std. Error	95% CI		p-value
						Lower bound	Upper bound	
RBPM ³	≥ 1	100	59.2	0.888	0.060	0.770	1.000	0.002

Фигура 54. ROC крива на RBPM³ като предиктор на фаталния изход

V. ОБСЪЖДАНЕ

Един от най-значимите механизми за намаляне на смъртността при пациенти с уИИИ е ранната оценка на тежестта, ранната диференциация на болните с висок риск от смърт и адекватните мерки за избягването на фаталния изход. Прогнозирането на изхода в ранен етап е от решаващо значение за оценка адекватността на приложения към момента лечебен план, която може да доведе до евентуална тотална промяна в терапевтичния подход или само да засили агресивността му. Стратифицирането на риска за пациентите като нискорискови или високорискови е от първостепенно значение за оптимизиране на плана за лечение [Simpson A, et al. 2018]. Високорискови са болни, които имат значителен риск от неуспех на приложения терапевтичен подход и висока смъртност, което прави ранната прогностична оценка от решаващо значение за адекватното и агресивното им лечение [Sartelli M, et al. 2015].

Едва един клиничен параметър от предоперативно измерените (средно артериално налягане) демонстрира качества на предиктор на фаталния изход. Тъй като тези показатели са израз и следствие от системната проинфламаторна реакция, решихме че последната не оказва влияние върху смъртността преди извършване на оперативната интервенция в изследваната пациентска група. Това потвърдихме и чрез сравнителен анализ на SIRS отнесен изхода. Предоперативно регистрирахме SIRS при сходен брой преживели и починали (съответно 56.6% срещу 66.7%, $p = 0.722$).

Липсата на предоперативна прогностична способност може да се обясни с адекватния лечебен подход и успешното премахване на инфекциозния източник. За проведената правилна терапевтична стратегия може да се съди и от редуция в честотата на системната възпалителна реакция следоперативно. Преди оперативната интервенция SIRS беше отчетен при повече от половината болни (58.1%), докато на 3-и СОД беше установен едва при петима (8.3%).

Почти всички измерени клинични параметри (с изключение на аксиларната температура) демонстрираха прогностична способност като единични показатели следоперативно, и то с висока степен на значимост. Това ни кара да считаме, че наличието на системна проинфламаторна реакция следоперативно е основната причина за настъпване на фаталния изход в изследваната пациентска популация. Потвърдихме това и чрез перфектната способност ($p < 0.0001$) на следоперативния SIRS да разграничи болните в зависимост от изхода (наличието му се установи при 57.1% от починалите и

едва при 1.9% от преживелите).

Рутинните лабораторни показатели, които показаха качества като предиктор на изхода бяха предоперативно измерените нива на еритроцити, хемоглобин, хематокрит и общ белтък, следоперативните нива на неутрофили, лимфоцити, натрий, калий, рН и бикарбонатни йони, както и периперативните нива на серумен албумин, креатинин и урея.

В проучената от нас група всички моноцитни субпопулации (класически, междинни и неклассически), неутрофилната експресия на CD16 и CD64 проявиха способност за прогнозиране на изхода от уИАИ. За останалите имунологични биомаркери - Т-регулаторни клетки, моноцитна експресия на HLA-DR и sCD163 не установихме прогностични качества като последният показател дори демонстрира липса на значими разлики в нивата си между здравите контроли и пациентската група.

Панелът от биомаркери може да подобри значително прогностичната оценка на дадено заболяване и често превъзхожда качествата на единичния биомаркер. Това ни подтикна да създадем такъв панел от нови имунологични маркери, чувствителни за предвиждане на изхода при уИАИ, които в рамките на час от вземането на кръвната проба да успеят да помогнат на всеки клиницист при вземането на решения относно терапевтичния подход. Създаденият от нас предоперативен панел биомаркери за благоприятен изход (PBPS¹) отлично разграничи болните, които имат висок шанс да преживеят инфекцията като прогностичната способност, каквато бе и целта ни, се увеличи в сравнение с единичните биомаркери. Създаването на панел биомаркери за фатален изход също оправда очакванията си, тъй като както предоперативният (PBPM¹), така и следоперативният (PBPM³) панел показаха възможност за диференциация на починалите болни с много висока степен на значимост като прогностичната способност се повиши значително в сравнение с единичните биомаркери.

Успешното валидиране на описаните единични имунологични биомаркери и панели в бъдещи проучвания и евентуалното им рутинно приложение в ежедневната клинична практика би могло да помогне за ранна диференциация на високо-рисквите пациенти, ранна оценка адекватността и агресивността на терапевтичния план и навременна промяна в стратегията на поведение като крайната цел е редукция на болестността и смъртността при болните с уИАИ.

Смятаме, че предложената от нас нова класификация за тежестта на уИАИ може

да бъде възприета бързо и лесно в клиничната практика, тъй като адекватно прогнозира протичането и повишената смъртност. Извършеното стратифициране на пациентите според риска от фатален изход на леки уИАИ, тежки уИАИ и тежък усложнен интраабдоминален сепсис корелира правилно с редица от изследваните основни характеристики, клинични и лабораторни параметри, а именно възраст, предоперативна давност на перитонита >24 часа, коморбидност, предоперативни СН и САН, следоперативни СЧ, ДЧ, НМС, SIRS, скоровите системи SOFA и WSES SSS, предоперативни тромбоцитни концентрации, следоперативни нива на неутрофили, лимфоцити и CRP, периперативни стойности на CRP >100 mg/L, серумен албумин, креатинин и урея, предоперативни стойности на общ белтък, предоперативно измерено pO_2 , както и установеният предоперативен праг за фатален изход $nCD64 > 94.8\%$. И на последно място можем да отбележим, че нивата на смъртност бяха адекватно прогнозираны от нашата класификация - 3.6% при болните с ЛУИАИ, 19% при ТУИАИ и 30.8% при ТУИАС.

Вярваме, че създадената от нас класификация на тежестта отразява протичането на заболяването и оценя правилно повишения риск от неблагоприятен изход. Поради тази причина считаме, че тя може да бъде приложена в клиничната практика и да запълни липсата към момента на подобна система за класифициране, осигурявайки значителна редуция на болестността и смъртността в бъдеще.

Изводи

- 1. Прогностичните фактори, които демонстрират качества на предиктори на изхода от уИАИ са:*
 - възраст >65 години*
 - дифузен перитонит*
 - предоперативно САН и следоперативни СН, САН, СЧ, ДЧ и НМС*
 - предоперативни нива на RBC, Hb, Ht, Cr, Ur, Alb и следоперативните нива на Neu, Lym, Na^+ , K^+ , Cr, Ur, Alb, HCO_3^- , pH*
- 2. Скоровите системи SOFA и WSES SSS отлично прогнозируют фаталния изход при болни с уИАИ.*

3. *Повишеният процент в периферна кръв на класическите CD14⁺⁺CD16⁻ моноцити предоперативно се асоциира с благоприятен изход, докато повишените проценти на междинните CD14⁺⁺CD16⁺ и некласическите CD14⁺CD16⁺⁺ моноцити имат добра следоперативна способност за прогнозиране на смъртния изход при уИАИ.*
4. *Повишения процент в периферна кръв на неутрофили експресиращи CD64 се асоциира с фаталния изход както пред-, така и следоперативно, а повишената пред- и следоперативна неутрофилната експресия на CD16 обратно се свързва с благоприятния изход.*
5. *Измерването на моноцитната експресия на HLA-DR, на нивата на CD4⁺CD25⁺CD127^{low/neg} регулаторни T-клетки в периферна кръв, както и на серумните концентрации на sCD163 няма прогностична стойност при уИАИ.*
6. *Създадените панели от биомаркери за благоприятен и фатален изход демонстрират по-високи прогностични възможности от единичните имунологични маркери.*
7. *Системната про-инфламаторна реакция е основна причина за смъртен изход при уИАИ, докато системната анти-инфламаторна реакция не оказва влияние върху изхода до 3-и СОД.*
8. *Създадената от нас класификацията на тежестта е успешно предвидена от редица рутинни клинични и лабораторни параметри.*

Приноси

С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР

1. *За пръв път описахме и анализирахме нивата на класическите (CD14⁺⁺CD16⁻), междинните (CD14⁺⁺CD16⁺) и некласическите (CD14⁺CD16⁺⁺) популации на моноцити в периферна кръв на пациенти с уИАИ като открихме значението им като предиктори на изхода от заболяването.*

2. *За пръв път описахме и анализирахме нивата на неутрофили експресиращи CD64 в периферна кръв на пациенти с уИАИ като открихме качества като предиктор на смъртния изход.*

3. За пръв път описахме и анализирахме нивата на неутрофилната експресия на CD16 в периферна кръв на пациенти с уИАИ като открихме качества като предиктор на благоприятния изход.

4. За пръв път описахме и анализирахме нивата на CD4+CD25+CD127^{low/neg} регулаторни T-лимфоцити в периферна кръв на пациенти с уИАИ като не намерихме прогностична значимост.

5. За пръв път описахме и анализирахме серумните концентрации на sCD163 при пациенти с уИАИ без да наблюдаваме прогностична способност.

6. За пръв път оценихме моноцитната експресия на HLA-DR при български пациенти с уИАИ като не открихме прогностична способност.

7. Създадохме нови имунологични панели биомаркери за благоприятен и фатален изход, които в рамките на 1 час след взимането на кръвна проба биха могли да дадат ранна прогностична оценка на уИАИ.

8. Създадохме ясна класификация на тежестта на уИАИ, която към момента липсва в световен план.

9. За пръв път извършихме сравнителен епидемиологичен анализ между български и чуждестранни пациенти с уИАИ.

С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР

1. Полът не упражнява влияние върху изхода от уИАИ.
2. Дифузният перитонит се асоциира с неблагоприятен изход при уИАИ.
3. Водещ изолат от интраперитонеален ексудат при пациенти с уИАИ е бактериалния патоген *Escherichia coli*.
4. Понижените стойности на средно артериално налягане са рисков фактор за повишена смъртност при уИАИ.
5. Предоперативната анемия е белег за повишен риск от смъртен изход при уИАИ.
6. Повишените серумни концентрации на креатинин и урея са предиктор на фаталния изход при уИАИ.
7. По-високите калиеви нива са високорисков фактор за смъртност при уИАИ.
8. Ниските стойности на серумен албумин са индикатор за вероятен смъртен изход при уИАИ.

9. *Ацидозата е показател за висок риск от неблагоприятен изход при уИИИ.*
10. *Скоровите системи SOFA и WSES SSS са отлични предиктори на тежестта и смъртността при уИИИ.*
11. *Системната про-инфламаторна реакция има доминираща роля за настъпването на фаталния изход при уИИИ.*

Списък публикации на автора, свързани с дисертационния труд

1. **Евгени Димитров**, Красимира Халачева, Емил Енчев, Георги Минков, Ален Петров, Стоян Николов, Йовчо Йовчев. Прогностични възможности на моноцитната експресия на hla-dr при усложнени интраабдоминални инфекции. Science and technologies: Volume IX, 2019 Number 1: MEDICAL BIOLOGY STUDIES, CLINICAL STUDIES, SOCIAL MEDICINE AND HEALTH CARE.

2. **Dimitrov, E.**, Minkov, G., Enchev, E., Halacheva, K. and Yovtchev, Y. 2020. The Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) Score is a Poor Mortality Predictor in Patients with Complicated Intra-abdominal Infections. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 8, B (May 2020), 221-225. DOI:<https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.3869>. **SJR₂₀₂₀ = 0.29 , Q3**

3. **E. Dimitrov**, G. Minkov, E. Enchev, Y. Yovtchev Prognostic performance of world society of emergency surgery sepsis severity score in bulgarian patients with complicated intra-abdominal infections. Trakia Journal of Sciences, No 3, pp 253-258, 2021; doi:10.15547/tjs.2021.03.009 **Indexed in Web of Science, Crossref, DOAJ**

Участия в научни форуми:

1. **Evgeni Dimitrov**, Georgi Minkov, Stoyan Nikolov, Alen Petrov, Emil Enchev, Yovcho Yovchev. The role of biomarkers in predicting complicated intra-abdominal infections. 2nd Trakia medical days international scientific conference Stara Zagora November 3-4, 2016

2. **Евгени Димитров**, Емил Енчев, Георги Минков, Стоян Николов, Йовчо Йовчев. Ролята на неутрофилния повърхностен антиген cd64 като биомаркер при усложнени интраабдоминални инфекции. xxviii международна научна конференция

„Българското европредседателство – иновации и просперитет“ Стара Загора 31 май - 1 юни 2018 година

3. **Евгени Димитров**, Емил Енчев, Георги Минков, Красимира Халачева, Ален Петров, Стоян Николов, Йовчо Йовчев. Майнхаймският перитонитен индекс е надежден предиктор на смъртността при пациенти с усложнени интраабдоминални инфекции. научна конференция за студенти и млади учени с международно участие под мотото „45 години висше образование – Стара Загора“ 10 ÷ 11 май 2019 г. – Факултет "техника и технологии" – Ямбол

4. **Евгени Димитров**, Емил Енчев, Георги Минков, Красимира Халачева, Ален Петров, Стоян Николов, Йовчо Йовчев. Прогностични възможности на неутрофилния cd64 при пациенти с усложнени интраабдоминални инфекции. научна конференция за студенти и млади учени с международно участие под мотото „45 години висше образование – Стара Загора“ 10 ÷ 11 май 2019 г. – Факултет "Техника и технологии" – Ямбол

5. **Е. Димитров**, Е. Енчев, Г. Минков, К. Халачева, А. Петров, С. Николов, Й. Йовчев. Манхаймският перитонитен индекс корелира значително с qSofa при пациенти с усложнени интраабдоминални инфекции. национална конференция по хирургия „остър корем. експертиза при хирургични случаи, достигащи до съдебната практика” Плевен, 5 – 7 юни 2019

6. **Евгени Димитров**, Емил Енчев, Георги Минков, Стоян Николов, Ален Петров, Йовчо Йовчев. Прибавянето на възрастта като четвърти критерий значително подобрява прогностичните възможности на скоровата система quick-Sofa (qsofa) при пациенти с усложнени интраабдоминални инфекции. XXIX Международна научна конференция на съюз на учените - Стара Загора, 6 - 7 юни 2019

7. **Евгени Димитров**, Красимира Халачева, Емил Енчев, Георги Минков, Ален Петров, Стоян Николов, Йовчо Йовчев. Прогностични възможности на моноцитната експресия на hla-dr при усложнени интраабдоминални инфекции. XXIX Международна научна конференция на съюз на учените - Стара Загора, 6 - 7 юни 2019

8. **Evgeni Dimitrov**, Emil Enchev, Georgi Minkov, Stoyan Nikolov, Alen Petrov, Ivan Dimitrov, Yovcho Yovtchev The high elevation of C-reactive protein levels at admission represents an early mortality predictor in patients with complicated intra-abdominal

infections. Юбилейна научна конференция с международно участие 25 години Тракийски университет 15 май 2020 World Wide Web.

9. **Евгени Димитров**, Емил Енчев, Георги Минков, Стоян Николов, Ален Петров, Йовчо Йовчев. Скоровата система quick-Sofa (qSofa) притежава по-висока прогностична способност от синдрома на системния възпалителен отговор (SIRS) при пациенти с усложнени интраабдоминални инфекции. XXX Юбилейна международна online научна конференция на съюз на учените - Стара Загора 4 - 5 юни 2020 год.

10. **Евгени Димитров**, Йовчо Йовчев, Георги Минков, Емил Енчев, Стоян Николов, Ален Петров, Румяна Локова, Красимира Халачева. Повишената неутрофилна експресия на cd64 е обещаващ предиктор на неблагоприятния изход при пациенти с усложнени интраабдоминални инфекции – първоначални резултати. Юбилейна конференция по имунология "15 години българска асоциация по клинична имунология" "Клиничната имунология в 21-ви век" 06 - 07 Ноември 2020г. хотел "ХИЛТЪН", гр. София

11. **Евгени Димитров**, Емил Енчев, Георги Минков, Ален Петров, Иван Димитров, Нурхан Юсеин, Йовчо Йовчев. Синдромът на системния възпалителен отговор (sirs) в прогноза на смъртността при пациенти с усложнени интраабдоминални инфекции. XXXI Международна online научна конференция Шестдесет години съюз на учените – Стара Загора 03-04 юни 2021 год.

12. **Evgeni Dimitrov**, Emil Enchev, Georgi Minkov, Krasimira Halacheva, Stoyan Nikolov, Yovcho Yovtchev. The impact of immune balance on outcome in patients with complicated intra-abdominal infections – a review. 12th European Emergency Medicine Congress, Glasgow, United Kingdom, 8–12 September 2018

13. **Evgeni Dimitrov**, Emil Enchev, Georgi Minkov, Krasimira Halacheva, YovchoYovtchev. Monocyte HLA-DR is a potential mortality predictor in patients with complicated intra-abdominal infections – a review. The 54th Congress of the European society for surgical research, March 13 – 15 2019 Genève, Switzerland

14. **E. Dimitrov**, E. Enchev, G. Minkov, K. Halacheva, Y. Yovtchev. A modified quick-sofa score is a better predictor of survival than quick-SOFA(qSOFA) alone in patients with complicated intraabdominal infections. 20th European Congress of Trauma and Emergency Surgery 5–7 May 2019 Prague, Czech Republic

15. **Evgeni Dimitrov**, Emil Enchev, Georgi Minkov, Krasimira Halacheva, Yovcho Yovtchev Highly elevated C-reactive protein levels have significant prognostic value in patients with complicated intra-abdominal infections. Webinar meeting “WARNING in Surgery” 11, December, 2019, (<https://infectionsinsurgery.files.wordpress.com/2019/12/evgeni.pdf>)

Участие в Научни и инфраструктурни проекти (НИП), субсидирани от Министерството на Образованието и науката:

1. НИП №6 2017 година към Медицински факултет, Тракийски университет “Прогностична оценка на пациенти с усложнени интраабдоминални инфекции” с ръководител проф. д-р Йовчо Йовчев, дм

ABSTRACT

Prognostic evaluation of patients with complicated intra-abdominal infections

Aim:

To perform a prognostic assessment of patients with complicated intra-abdominal infections (cIAIs) using the most reliable factors that can predict the severity and outcome at early stage of the disease.

Material and methods:

The single-center prospective study involved 62 patients with cIAIs admitted to the Department of Surgical Diseases at a University Hospital “Prof. Dr. Stoyan Kirkovich” Stara Zagora and 31 healthy controls for the period November 2018 - August 2021. We evaluated the patients’ characteristics, clinical parameters, routine and novel laboratory markers using clinical methods, laboratory tests, flow cytometry and ELISA.

Results and conclusions:

1. Age >65 years and diffuse peritonitis are factors associated with higher risk of death, while sex, source of infection, type of exudate, preoperative presence of peritonitis >24 hours and

comorbidity have no effect on outcome.

2. The only clinical parameter with preoperative prognostic value is mean arterial pressure, while all clinical parameters (except body temperature) – systolic blood pressure, mean arterial pressure, heart rate, respiratory rate and mental status demonstrate significant postoperative ability to predict outcome.

3. Predictors of favorable outcome are preoperative levels of red blood cells, hemoglobin, hematocrit, total protein, perioperative albumin levels, postoperative lymphocyte and bicarbonate levels, as well as postoperative pH values.

4. Postoperative levels of neutrophils, Na⁺, K⁺, and perioperative concentrations of creatinine and urea are excellent detectors of higher risk of death.

5. The SOFA and WSES SSS are excellent mortality predictors in patients with cIAIs.

6. The increased percentage in peripheral blood of classical CD14⁺⁺CD16⁻ monocytes preoperatively is associated with a favorable outcome, while the increased percentages of intermediate CD14⁺⁺CD16⁺ and non-classical CD14⁺CD6⁺⁺ monocytes have a good postoperative ability to predict death in cIAIs.

7. Increased perioperative percentage of neutrophils expressing CD64 correlates with mortality, while increased perioperative CD16 neutrophil expression is associated with favorable outcome.

8. The measurement of monocyte expression of HLA-DR, the levels of CD4⁺CD25⁺CD127^{low/neg} regulatory T-cells in peripheral blood, as well as the serum concentrations of sCD163 have no prognostic value in cIAIs.

9. The created panel biomarkers for survival and mortality demonstrate higher prognostic value than single biomarkers.

10. The systemic pro-inflammatory response is a major cause of death in cIAIs, while the systemic anti-inflammatory response does not affect the outcome until the 3rd postoperative day.

11. The severity classification we created was successfully predicted by a number of routine clinical and laboratory parameters