

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ**

**КАТЕДРА ПО ПРОПЕДЕВТИКА НА ХИРУРГИЧЕСКИТЕ БОЛЕСТИ  
КЛИНИКА ПО ОБЩА И ОПЕРАТИВНА ХИРУРГИЯ С  
КОЛОПРОКТОЛОГИЯ**

---

**Д-р Антон Тодоров Тодоров**

**СЪВРЕМЕННИ АСПЕКТИ ПРИ ВОДЕНЕ НА  
ПЕРИОПЕРАТИВНИЯ ПЕРИОД И ПРЕВЕНЦИЯ  
НА ХИРУРГИЧНАТА ИНФЕКЦИЯ В  
ПЛАНОВОТО ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА  
КОЛОРЕКТАЛНИЯ КАРЦИНОМ**

**КЛИНИЧНО И ЛАБОРАТОРНО ПРОУЧВАНЕ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане на научната и  
образователна степен “доктор”

ПЛОВДИВ 2011 г.

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ**

**КАТЕДРА ПО ПРОПЕДЕВТИКА НА ХИРУРГИЧЕСКИТЕ БОЛЕСТИ  
КЛИНИКА ПО ОБЩА И ОПЕРАТИВНА ХИРУРГИЯ С  
КОЛОПРОКТОЛОГИЯ**

---

**Д-р Антон Тодоров Тодоров**

**СЪВРЕМЕННИ АСПЕКТИ ПРИ ВОДЕНЕ НА  
ПЕРИОПЕРАТИВНИЯ ПЕРИОД И ПРЕВЕНЦИЯ  
НА ХИРУРГИЧНАТА ИНФЕКЦИЯ В  
ПЛАНОВОТО ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА  
КОЛОРЕКТАЛНИЯ КАРЦИНОМ  
КЛИНИЧНО И ЛАБОРАТОРНО ПРОУЧВАНЕ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане на научната и  
образователна степен “доктор”

Научна специалност - 03.01.37 обща хирургия

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:**  
доц. д-р Божидар Хаджиев, дм

ПЛОВДИВ 2011 г.

*Дисертационният труд е написан на 132 стандартни машинописни страници. Онагледен е с 12 таблици, 12 диаграми, 3 фигури, 8 фотокопия, 1 схема и 3 приложения. Цитирани са 159 литературни източника, от които 16 на кирилица и 143 на латиница.*

*Във връзка с него са изнесени 5 публикации, от които 2 в българско списание на английски език и 15 научни съобщения.*

#### **НАЙ-ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:**

- МЛВ – мезентериални лимфни възли
- БТ - бактериална транслокация
- АБ – антибактериална профилактика
- КРК - колоректален карцином
- АХТ - автохемотрансфузия
- ФА – фагоцитна активност
- ФИ – фагоцитен индекс
- ПМЛ – полиморфоядрени левкоцити
- ПА – перитонеален аспират
- МИС – минимална инхибираща концентрация
- АЦА – апохолатцитрат агар
- ДХА – дезоксихолат агар
- NBT тест - Nitro-blue tetrazolium test

## ВЪВЕДЕНИЕ

Последните няколко десетилетия бележат ясно набелязана и устойчива във времето тенденция за нарастване честотата на колоректалния рак ( КРК ). Това заболяване достига трета позиция в онкологичната патология, както за света, така и в нашата страна. Този факт все по-ясно очертава редица проблеми от научен и практичен характер, свързани с подобряване цялостния лечебен подход по време на пред- и следоперативния период.

В наши дни развитието на коремната онкохирургия и в частност - плановото хирургично лечение на колоректалния рак е немислимо без комплекс от редица мерки включващи антибактериална профилактика, механична подготовка на колона, адекватно приложение на кръвни и био-продукти и др. Много аспекти от тяхното приложение са все още дискутабилни или почиват само на емпирични наблюдения.

Например, т. нар. бактериална транслокация продължава да бъде обект на дебати в хирургичната практика, въпреки наличието на някои експериментални и клинични наблюдения. Тя се дефинира като преминаване на жизнеспособни бактерии от гастроинтестиналния тракт през мукозната бариера към порталното и системно кръвообращение, мезентериални лимфни възли и други органи. Днес основният дебат се води относно значението ѝ за развитие на септични усложнения при пациенти подложени на оперативен стрес, каквито са болните с колоректален рак.

Независимо от експерименталните модели с животни, този феномен до настоящия момент е малко изследван при хора в клинични условия. Необходимо е неговото задълбочено изучаване, особено в област като онкологичната колоректална хирургия.

В наши дни са актуални въпросите свързани с установяването на бактериална транслокация при хирургично болните и нейната честота. Изключително дискутабилна е темата за клиничното ѝ значение и по-специално

съществува ли зависимост между наличието на транслокация и възникването на постоперативни септични усложнения. В достъпната медицинска литература не е напълно изяснено и каква трябва да бъде съобразната с това явление адекватна антибактериална профилактика.

Все още не е добре изяснено доколко методите за доказване на бактериална транслокация са приложими в широката хирургична практика. Особено важно е намирането на технически лесен, надежден и бърз метод за установяването ѝ.

Засега при болните с КРК липсва обективен критерий, който би селектирал пациентите “кандидати” за удължаване на антибактериалната профилактика. Настоящата разработка предлага именно такъв критерий приложим в клиничната практика, като същевременно се търсят и конкретните причини и интимни механизми обуславящи по-голямата податливост на тези пациенти към хирургична инфекция. Постарали сме се да се обосновем както теоретично, така и на базата на лабораторни данни и клинични наблюдения.

В последните две десетилетия се натрупват и редица данни за наличието на нежелани ефекти при приложението на алогенната хемотрансфузия като потискане на имунитета и по-висока честота на постоперативни инфекциозни усложнения, рецидиви на основното заболяване и по-ниска преживяемост. Днес е необходимо да се проучи дали автоложната хемотрансфузия е метод приложим в хирургичната практика при пациенти нуждаещи се от планово оперативно лечение по повод колоректален рак. Може ли да се избегне трансфузия на алогенни кръвни продукти и възникват ли някакви затруднения или усложнения свързани с приложението на метода ?

Представената научна разработка има за цел да намери индивидуален рационален подход към всеки отделен пациент. Като се има пред вид, че правилното водене на периоперативния период е един от основните фактори за снижаване честотата на постоперативните усложнения, то и поставените по горе проблеми продължават да бъдат изключително важни и актуални.

## **ЦЕЛ И ОСНОВНИ ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО:**

**ЦЕЛ:** Да се направи анализ на някои ключови аспекти при воденето на периоперативния период в плановото оперативно лечение на болни с колоректален карцином и на тази основа да се предложи научно обоснована, ефикасна и лесно приложима в хирургичната практика схема за профилактика на следоперативната инфекция.

**ЗАДАЧИТЕ**, които си поставихме във връзка с формулираната цел, могат да бъдат представени както следва:

1. Да се изследва феномена бактериална транслокация при болни с КРК и да се анализира нейния микробиологичен спектър.
2. Да се проучи фагоцитната и ензимната активност на гранулоцитите при болни, на които предстои планова оперативна намеса по повод КРК.
3. Да се определи клиничното значение на бактериалната транслокация и фагоцитната активност върху изхода от оперативните интервенции.
4. Да се уточнят възможностите и показанията за приложение на автоложната хемотрансфузия при плановото оперативно лечение на колоректалния рак.
5. Да се обоснове оптимална схема за предоперативна подготовка, антибактериална профилактика и рационална тактика при воденето на периоперативния период в плановата онкоколопроктология.

## ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

### А. Пациенти:

В изпълнение на поставените задачи, са проучени 724 от пациентите на Клиниката по Обща и Оперативна Хирургия с Колопроктология на Медицински Университет - УМБАЛ "Св. Георги" ЕАД – Пловдив. Всички те са оперирани по повод колоректален карцином в планов порядък. Хирургичните интервенции са осъществени от екипи със значителен опит в колоректалната хирургия, като са спазвани утвърдените хирургични стандарти за прецизна и онкологично издържана техника. Предоперативната подготовка и постоперативните грижи по принцип са идентични, с изключение на тези разлики, които са обект на проучване в настоящия труд. Възрастта на болните варира от 22 до 92 години – ( средно  $63,14 \pm 10,49$  ). Разпределението на пациентите по пол е: мъже 409 ( 56.5% ) и жени 315 ( 43.5 % ). В изследването са включени болни с колоректален карцином в различен стадий на развитие по TNM\*: Стадий 0 – 0,3%, I ст – 16.5%, II ст. – 52.2 %, III ст. 10.7%, IV ст. – 19.8 % и в 0,5 % - липсват сигурни данни за определяне на стадия  $T_x$  ( по Д. Дамянов и Т. Темелков в "Проблеми на колоректалната хирургия в България 2001 и В. Димитров – в "Онкология" 2001 )\*.

За да се изследва наличието и да се установи спектъра на феномена бактериална транслокация при болни с КРК – по метода на случайния подбор се създава група включваща 50 неселектирани пациенти оперирани в планов порядък.

Групата пациенти проспективно изследвани за наличие на бактериална транслокация разпределени по пол и възраст са представени на таблица № 1.

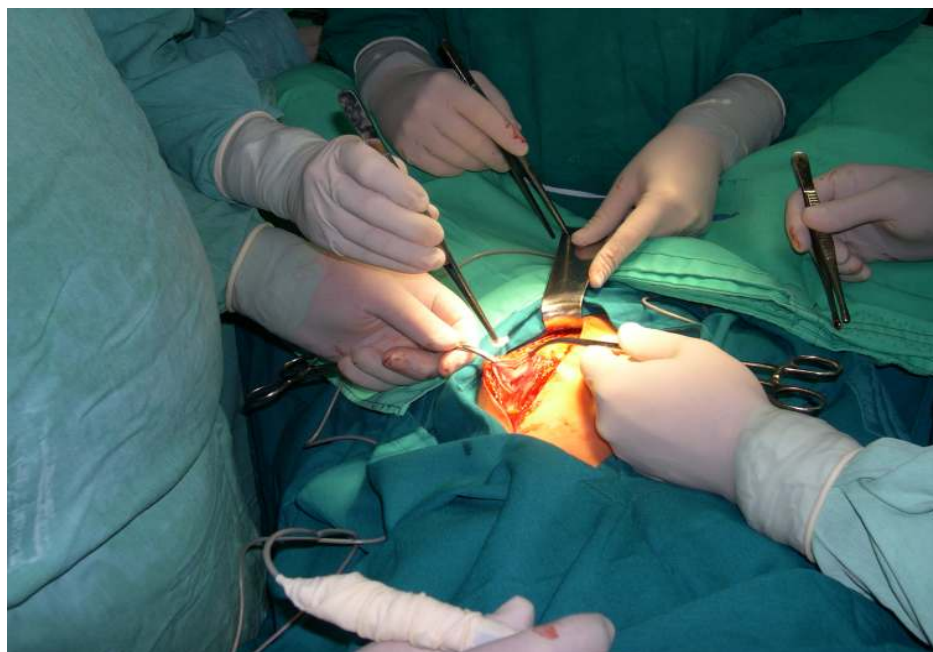
Обособява се контролната група от 50 пациенти без неопластични и възпалителни долнодигестивни заболявания за сравняване на получените резултати.

**Таблица № 1** Изследвана група пациенти за наличие на бактериална транслокация.

<b>Параметри</b>	
<b>Средна възраст</b>	$62,39 \pm 12,54 / \bar{x} \pm S_x /$
<b>Мъже / жени</b>	30 / 20
<b>Изследвана група пациенти</b>	50

При тези пациенти непосредствено след отваряне на перитонеума при провеждане на съответната оперативна намеса се взема проба от перитонеален трансудат представено на фотокопие № 1.

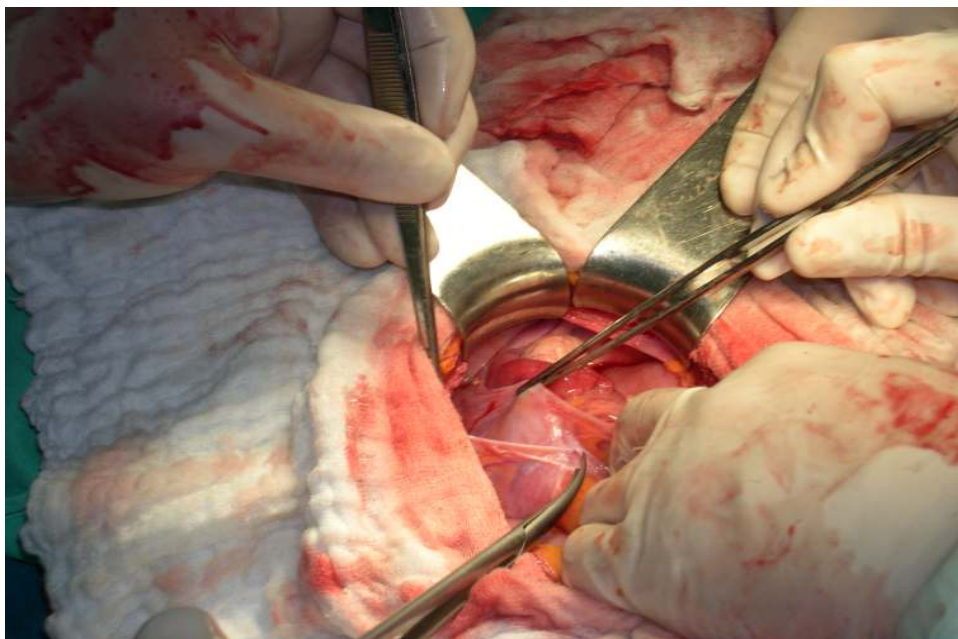
**Фотокопие № 1** Взимане на проба от перитонеален трансудат.



Пробонабират се още както следва лимфен възел от мезентериума параколично, серомускуларна биопсия и венозен кръвен аспират от оперативното поле взет в хода на отпрепарирание на колона преди отваряне на чревния лумен - представени на фотокопия № 2 и № 3. В края на всяка оперативна интервенция отново се взема материал от оперативната рана за микробиологичен анализ.



**Фотокопие № 2** Взимане на параколичен лимфен възел.



Пробите се вземат задължително преди отваряне на чревния лумен и след провеждането на антибиотична профилактика. Считаме, че този подход придава реална научна стойност на получените резултати, тъй като до настоящия момент никъде в достъпната литература не е изследвано влиянието на антибиотичната профилактика върху БТ.

**Фотокопие № 3** Набиране на венозен кръвен аспират в хода на скелетален лумен.



За да се проучи фагоцитната активност на гранулоцитите, ензимната им активност и съотношението Neut/Ly при болни, на които предстои планова оперативна намеса по повод КРК – отново по метода на случайния подбор са извършени 55 измервания на гореспоменатите показатели при група от 30 болни. За постигане на статистическа достоверност се формира контролна група пациенти – клинично здрави или с други хирургични заболявания ( хернии, хемороиди и др. ).

За да се определи клиничното значение на бактериалната транслокация и фагоцитната активност върху изхода от оперативните интервенции се проследяват пациентите от горните две групи в постоперативния период. Стриктно се отчита протичането му, като се отбелязват настъпилите хирургични и други усложнения. Сравняват се по вид и антибиограма изолираните от съответното септично огнище бактерии и тези изолирани от интраоперативните проби. Посредством статистическа обработка на материала се проучва корелацията между наличието на транслокация и честотата, вида и тежестта на възникналите усложнения, а също значението на фагоцитната и ензимната активност върху протичането на следоперативния период.

За да се проучи влиянието на алохемотрансфузиите и възможностите за автохемотрансфузия ретроспективно са проучени изходните стойности на показателите на ПКК, необходимостта от хемотрансфузии, фактическото количество единици трансфузирана кръв и наличието на усложнения при болните с КРК оперирани планово в Клиниката за последните 10 год – общо 724 болни.

В проспективната част на проучването се включва и проследяването на 20 радикално оперирани болни с КРК при които е осъществена автоложна хемотрансфузия. Всички пациенти са диагностично уточнени преди оперативната намеса чрез ендоскопия/иригография, абдоминална ехография и/или КАТ и са биопсично доказани. Възрастта на болните включени в проучването варира от 47 до 69 години - ( средно  $56,5 \pm 8,4$  ). Разпределението

на пациентите по пол е както следва: мъже 13 ( 65 % ) и жени 7 ( 35 % ).  
Персоналната характеристика на пациентите е представена на **Таблица № 2** .

**Таблица № 2** Изследвана група пациенти с автоложна хемотрансфузия.

<b>Общ брой пациенти</b>	<b>20</b>
<b>Средна възраст</b>	$56,5 \pm 8,4 \ / \bar{x} \pm S_x /$
<b>Мъже / жени</b>	13 / 7

Като показания за автохемотрансфузия считаме възраст под 80 год, общ серумен белтък над 65 г/л, телесно тегло над 50 кг, добро общо състояние, както и липса на декомпенсирани съпътстващи сърдечно-съдови и ендокринни заболявания. По отношение на най-важния показател – показателите на ПКК - сме приели изключително стриктен подход и сме дефинирали изходни стойности на хемоглобина над 130 г/л .

Програмата за автохемотрансфузия включва едно или две “депонирания” на цялостна кръв от по 450 - 500 мл, като между тях и планирана оперативна намеса трябва да има не по-малко от три денонощия. Взетата кръв се депонира в стандартни стерилни сакове за хемотрансфузия и се съхранява като охладена цялостна кръв до момента на използването ѝ.

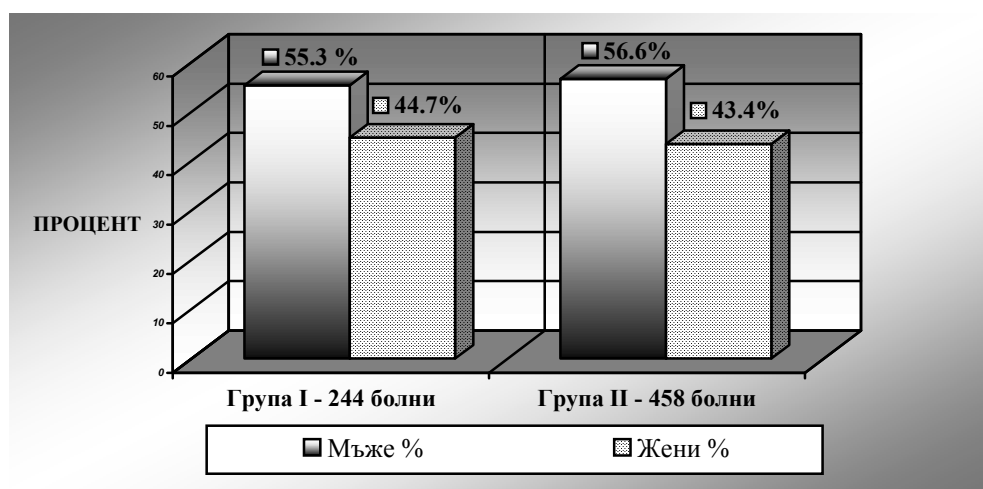
Анализираме с колко се снижават стойностите на хемоглобина при пациентите след депонирането на 450 - 500 мл цялостна автоложна кръв.

За да се обоснове оптимална рационална схема за предоперативна подготовка, антибактериална профилактика и оперативна тактика в плановата онкоколопроктология – е извършено проспективно клинично проучване.

През този период преобладаващата част от болните оперирани в Клиниката в планов порядък по повод КРК са подготвени по стандартизирана методика включваща краткотрайна антибиотична профилактика в рамките на едно денонощие с първа апликация на медикаментите в 6 часа сутринта и също стандартизирана механична подготовка на колона или осмотичен лаваж с Fortrans / Група I /.

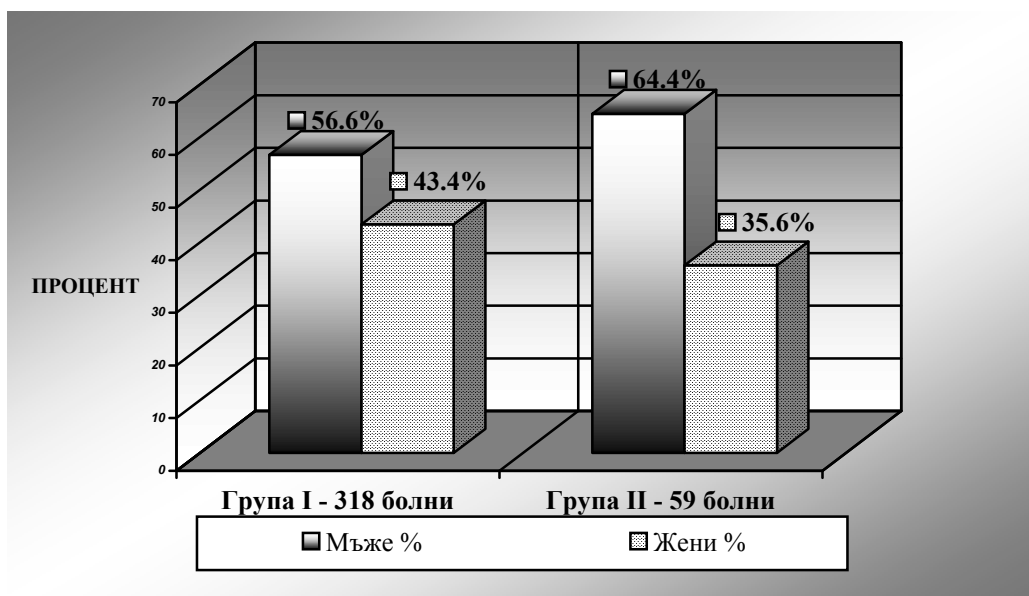
Като контролна група по метода на историческия контрол ретроспективно са проучени пациентите оперирани със същата диагноза за периода 1991 – 1997 г., при които е провеждана удължена антибиотична профилактика за няколко дни и не е спазван принципа за начало на профилактиката преди увода в анестезия / Група II /. Разпределението между пациентите от двете групи е представено на Диаграма №1.

**Диаграма № 1** Разпределение на пациентите по групи общо 702 болни / антибиотична профилактика /



Проучена е също употребата на Mannitol като средство за осмотично почистване на колона преди планова операция при две групи болни. Разпределението между пациентите от двете групи е представено на Диаграма №2. Изследвани се резултатите от приложението му поради факта, че ниската му цена го прави все още често прилаган в клиничната практика у нас.

**Диаграма № 2** Разпределение на пациентите по групи / механична подготовка / - общо 377 болни



Като критерий за ефективност на антибиотичната профилактика и механичната подготовка използваме честотата на възникване на постоперативни инфекциозни раневи усложнения, инсуфициенции на анастомозата, смъртност и брой леглодни постоперативно.

## **Б. Методи:**

Всички микробиологични изследвания са проведени на базата на Катедрата по Микробиология при Медицински Университет–Пловдив

Изследваните перитонеален трансудат, лимфни възли, чревна сероза и материал от оперативната рана при приключване на оперативната намеса / По O`Boyle et al. / се поставят в тиогликолат. Тиогликолата представлява универсална растежна среда за култивиране на аероби, анаероби, микроанаерофилни и микроаерофилни микроорганизми. Пробите незабавно се транспортират до микробиологичната лаборатория и в последствие се хомогенизират. За всяка проба се използва отделен стерилен контейнер и инструмент за хомогенизация.

Следва прехвърляне на:

-кръвен агар

-диференциращи среди – Левин, Апохолатцитрат агар / АЦА / и Дезоксихолат агар / ДХА / за Лактоза / + / колонии.

При растеж се извършва идентификация на изолираните видове микроорганизми по възможност до серовар. Бактериите се идентифицират по макроскопския вид на колониите, оцветяване по Gram и по биохимични характеристики. Установява се чувствителността им към антибиотици.

Изследваните перитонеален трансудат, лимфни възли, чревна сероза и кръвен аспират от оперативното поле след приключване на хирургичната намеса незабавно се транспортират в отделни стерилни контейнери.

/ Фотокопие № 4 /.

**Фотокопие № 4** Пробите се транспортират незабавно в отделни стерилни контейнери.



Идентификацията и чувствителността към антибиотици се извършва по конвенционални методи – диск дифузионен метод на Bauer – Kirby за определяне на чувствителността на микроорганизмите към антимикробните средства или автоматизирано - с определяне и на минималните инхибиращи концентрации / MIC /. За целта са използвани:

- Sceptor (Becton Dickenson, Sparks, Maryland, US) – автоматизирана система за идентифициране и резистотипиране на микроорганизмите с определяне на минимални инхибиращи концентрации на антимикробните средства.
  
- Vitek – 32 ( Bio-Merieux, France )

Спазвани са всички изисквания на NCCLS.

Кръвните проби се транспортират в двойка фиоли (Becton Dickenson, Sparks, Maryland, US) – за аероби - plus / + / Aerobic / F и за анаероби – plus / + / Анаерobic / F. Залагат се за протоколното време от 5 дни за анализ. / Фотокопие № 5 / .

**Фотокопие № 5** Фиоли за анализ на кръвен аспират.



- За анализ се използва BACTEC 9240 (Becton Dickenson, Sparks, Maryland, US) – напълно автоматизирана система за изследване на хемокултури. Важно предимство на тази система е възможността за елиминиране на действието на намиращите се в кръвната проба антибиотични субстанции независимо от вида им. / фотокопие № 6 /.

**Фотокопие № 6** Автоматизирана система за идентифициране и резистотипиране на микроорганизмите. BACTEC9240



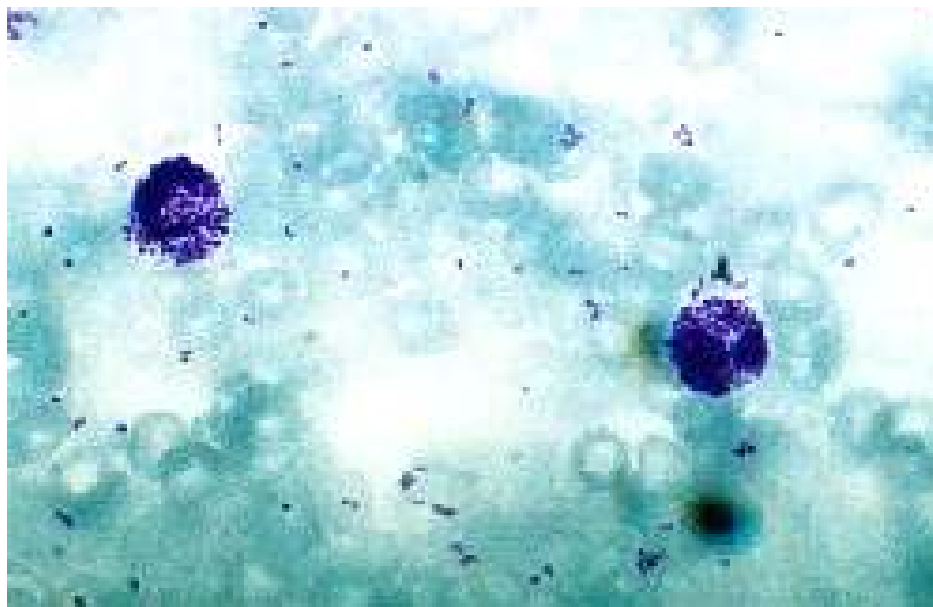


Идентификацията се прави отново по конвенционалните методи / Bauer – Kirby /, а определянето на MIC - с помощта на автоматизираните системи - Sceptor (Becton Dickenson, Sparks, Maryland, US) и Vitek – 32 ( Bio-Merieux, France ). С тяхна помощ в повечето случаи резултат може да бъде получен в рамките на 36 –48 часа от вземане на пробата.

## 2. Имунологични методи.

Определянето на фагоцитната активност се провежда чрез визуално - микроскопски метод. Използва се убитата стафилококова суспензия в концентрация  $1 \times 10^9$ . Кръвта и стафилококовата суспензия се смесват чрез внимателно разклащане на епруветката. Гледат се на микроскоп с имерсионен обектив. Установяват се полиморфоядрени гранулоцити и фагирани стафилококи в цитоплазмата им. Зрителното поле е представено на Фотокопие № 7. Отчитат се: Фагоцитен индекс - брой фагоцитирали стафилококи полиморфоядрени левкоцити в %. Фагоцитно число – среден брой фагоцитирани стафилококи в един полиморфоядрен левкоцит. Броят се поне 100 клетки. / Фотокопие № 7 /

**Фотокопие № 7** Отчитане на фагоцитно число и фагоцитен индекс.



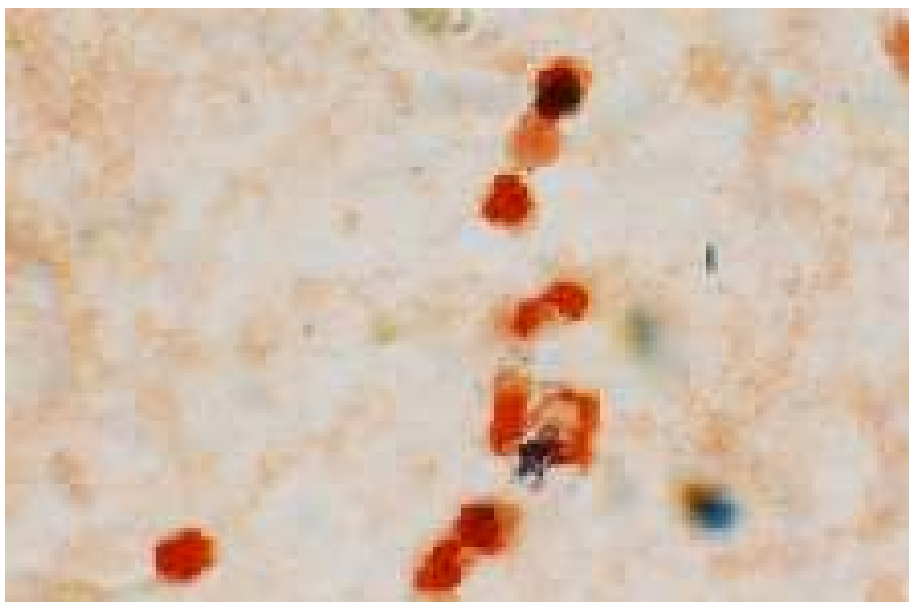


NBT тест / Nitro-blue tetrazolium test / – спонтанен - в стерилна епруветка се поставят 100  $\mu$ l кръв и 100  $\mu$ l нитроблаутетразолиумхлорид / NBT /. Разтвора НБТ се приготвя от 2 мг НБТ на прах 1 мл фосфатен буфер и 1 мл физиологичен разтвор. Разбъркват се и се поставят в термостат при 37<sup>0</sup>C за 15 мин, след което се изважда и се оставя още 15 мин при стайна температура. Правят се натривки и се фиксират с метилов алкохол. Оцветяват се с 2% неутрал рот за 15 мин.

Използва се визуално микроскопски метод за отчитане на резултатите. На микроскоп се виждат се полиморфоядрени гранулоцити и оцветените в синьо формазанови кристали в цитоплазмата им. Зрителното поле е представено на фотокопие № 8.

За НБТ се броят оцветените в синьо формазанови кристали в цитоплазмата на левкоцитите, образувани от редуцирания НБТ.

**Фотокопие № 8** Отчитане на NBT теста.



Техният тъмно син до черен цвят се дължи на редукцията на НБТ от свободните окисляващи радикали освободени при кислород зависимата фаза на вътреклетъчната лиза. Изчисляват се като процент към общия брой левкоцити / поне 100 изброени клетки /.

### 3. Методи за клинично наблюдение и статистическа обработка

Като източник на информация са използвани ИЗ, листовите за назначения, температурните листови и епикризите на болните. За улесняване на статистическата обработка на този значителен по обем материал е съставена персонална статистическа карта попълнена за всеки един пациент / формат SPSS for Windows /.

Получените резултати са обработени статистически с методите на непараметричния анализи – /  $\chi^2$  / критерий на Пирсон, вариационен анализ и графичен анализи. Използваните по изключение статистически техники са разгледани в съответните глави. Резултатите са изразявани като средна аритметична ( $\bar{x}$ )  $\pm$  стандартно отклонение ( $S_x$ ), и Sp - грешка на средната аритметична. Разликите са приемани за достоверни при уровень на значимост  $p < 0.05$ .

За обработка на резултатите е ползван статистическия софтуер SPSS for Windows 11.0 ( SPSS, Chicago, Ill, USA ).

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### **1. Бактериална транслокация – честота и микробиологична характеристика при болни с колоректален рак**

По литературни данни въз основа на експериментални проучвания съществуват три възможни предразполагащи фактора за бактериална транслокация.

На първо място стои нарушаването на нормалната симбиоза на чревната микрофлора, както в резултат от прием на антибиотични субстанции, така и в резултат от чревна обструкция. Втори важен предразполагащ фактор е нарушаването на интегритета на епителната чревна бариера. Трети основен фактор влияещ върху възникването на бактериална транслокация са смущенията в имунната реактивност на организма и провеждането на парентерално хранене.

В изследваната от нас група бактериална транслокация е установена общо при 23 болни ( 46 % ).

Локализациите на установените микроорганизми са представени в Таблица № 3:

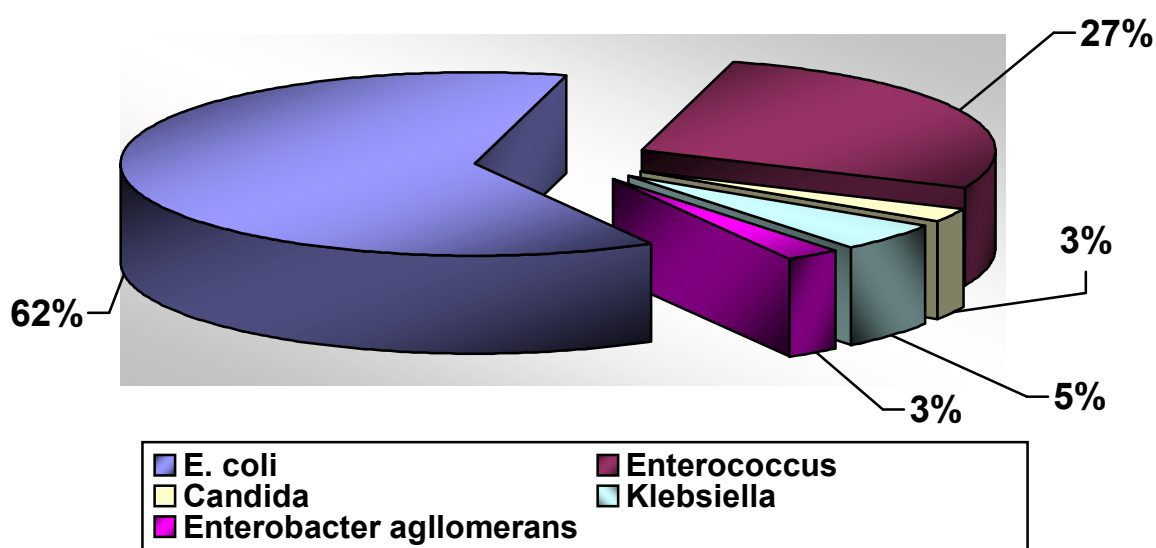
**Таблица № 3 Локализация на положителните проби с БТ.**

<b>Вид на пробата</b>	<b>Бр. положителни проби</b>	<b>В % от болните</b>
Перитонеален трансудат	5	10 %
Лимфен възел	12	24 %
Кръвен аспират	20	40 %
Общо	37	46 % *

\* Сборът от процентите е по-висок от 46 %, тъй като някои пациенти имат положителни култури едновременно в лимфен възел, кръвен аспират и перитонеален трансудат.

В хода на изследването вземането на серомускуларни биопсии в близост до тумора се преустанови след 10 пациента поради съображения за абластичност. Спектъра на транслокиращите микроорганизми включва факултативно анаеробни микроорганизми. Най-чест изолат е E. coli ( Диаграма № 3 ).

**Диаграма № 3** Спектър на транслокиращите микроорганизми



Спонтанно възникване на бактериална транслокация се наблюдава и при здрави индивиди. Това обаче става вероятно рядко / до 5% според Kale et al. /, бързопреходно и е все още с неясно клинично значение. Вероятно бактериалната транслокация е част от нормалния процес за разпознаване на антигени и продукция на антитела от чревната лимфоидна тъкан.

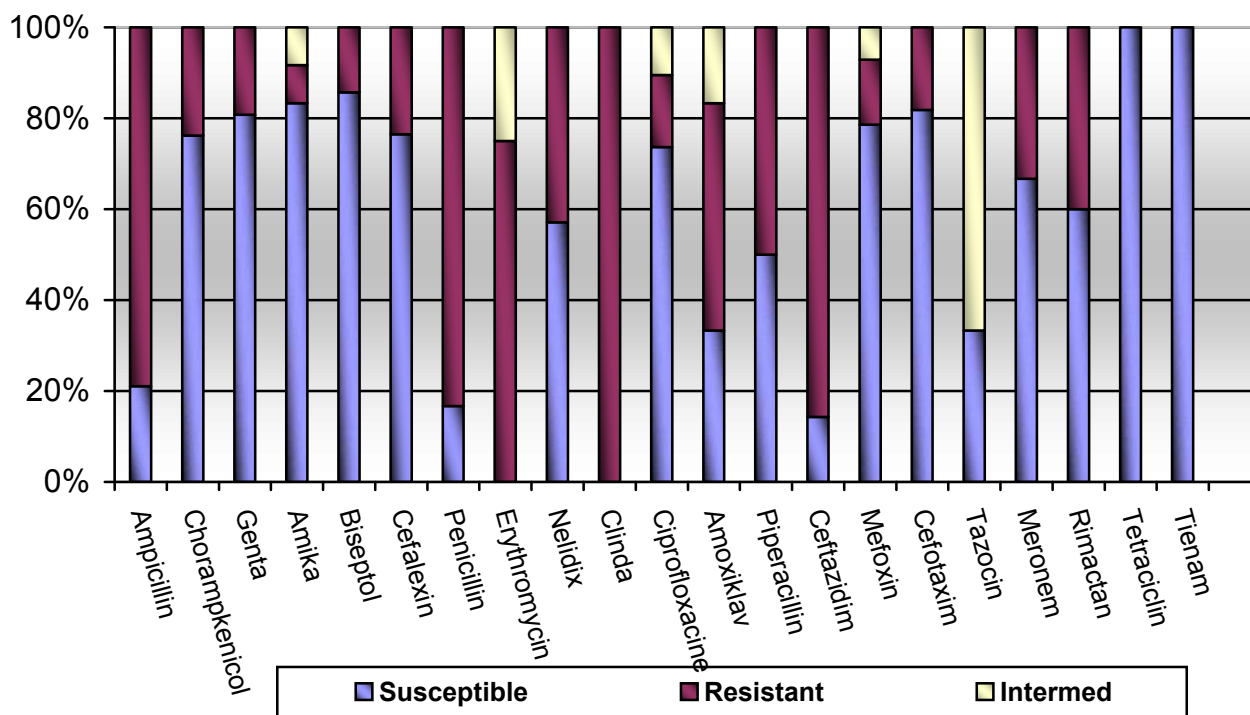
Честотата на бактериална транслокация установена от нас при болните с колоректален рак е 46 %. При пациенти с други общохирургични заболявания / контроли n=50 /, не намираме данни за бактериална транслокация. Получените резултати категорично доказват много по-високата честота на транслокация при пациентите с КРК. Транслокиращи микроорганизми се изолират най-често от параколичните лимфни възли и аспирирана кръв и тъканна течност от оперативното поле получена при отпрепарирание на колона. Характерно е, че и в двата случая изолираните микроорганизми са сходни по

вид и антибиограма и най-често са чувствителни спрямо антибиотиците използвани за профилактика. Тези резултати са сходни с получените от Woodcock NP et al. в серия от 447 общохирургични пациенти.

Получените от нас резултати показват, че антибиотичната профилактика не е предотвратила бактериалната транслокация. Антибиограмите на изолираните микроорганизми са представени на Диаграма № 4.

От диаграмата се вижда, че транслокиращите микроорганизми са най-чувствителни на цефалоспорини и аминогликозиди и по-слабо чувствителни на пеницилини. Въпреки високата чувствителност на транслокиращите микроорганизми към Тienam, същия не би следвало да се има пред вид,като средство за профилактика, а да бъде „пазен” като резервен антибиотик при евентуални тежки септични усложнения.

**Диаграма № 4. Антибиограми на транслокиращите микроорганизми.**



Нашите данни категорично доказват наличието на значителна по честота транслокация при пациентите с КРК. Същевременно липсата на изолати от групата на облигатните анаероби потвърждават експерименталните

наблюдения при животински модели, че анаеробите транслокират по-трудно и по-рядко от факултативно анаеробните Гр / - / отрицателни чревни бактерии.

Би могло да се спекулира, че изолатите в порталния аспират попадат там в резултат от манипулирането и травмирането на червото при хирургичното му отпрепарирание. При лимфните възли подобно въздействие е невъзможно и не може да даде обяснение за транслокацията. От изключително значение е, че и в двата случая изолираните микроорганизми са сходни по вид и антибиограма. Тъй като процента на позитивни проби в кръвен аспират от оперативно поле е близък до общия процент на БТ, считаме че микробиологичното изследване на тази кръв е един от удачните подходи за доказване на БТ в клиничната практика.

Налага се убеждението, че при болните с КРК повишената честота на БТ се дължи, както на туморната инвазия в чревната стена с последващо нарушаване на нейните бариерни функции, така и на доказаните от нас смущения в имунната реактивност.

## ***2. Фагоцитоза, колоректален рак и устойчивост на бактериалната инвазия***

При нормални обстоятелства транслокиращите бактерии се фагоцитират и дефинитивно се унищожават в МЛВ. Това обяснява защо рядко жизнеспособни микроорганизми се изолират в здрави опитни животни или хора. Когато обаче е налице имunosупресия, нормалните защитни сили на макроорганизма не успяват да се справят с бактериалната инвазия.

За да се проучи фагоцитната и ензимна активност на гранулоцитите са изследвани тези показатели – общо 55 измервания при група от 30 болни. Възрастта на пациентите варира от 33 до 77 години /  $62,67 \pm 11,39$  /. Резултатите се интерпретират спрямо стойностите на тези показатели получени при контролната група. Болните с КРК имат сигнификантно понижение

в стойностите на фагоцитния индекс, както спрямо пациентите от контролната група, така и по отношение на установените за лабораторията референтни граници.

Получените резултати по отношение на фагоцитната активност на гранулоцитите при болните с КРК са показани на Таблица № 4. Видно от таблицата е, че различието е статистически значимо  $p < 0,05$ .

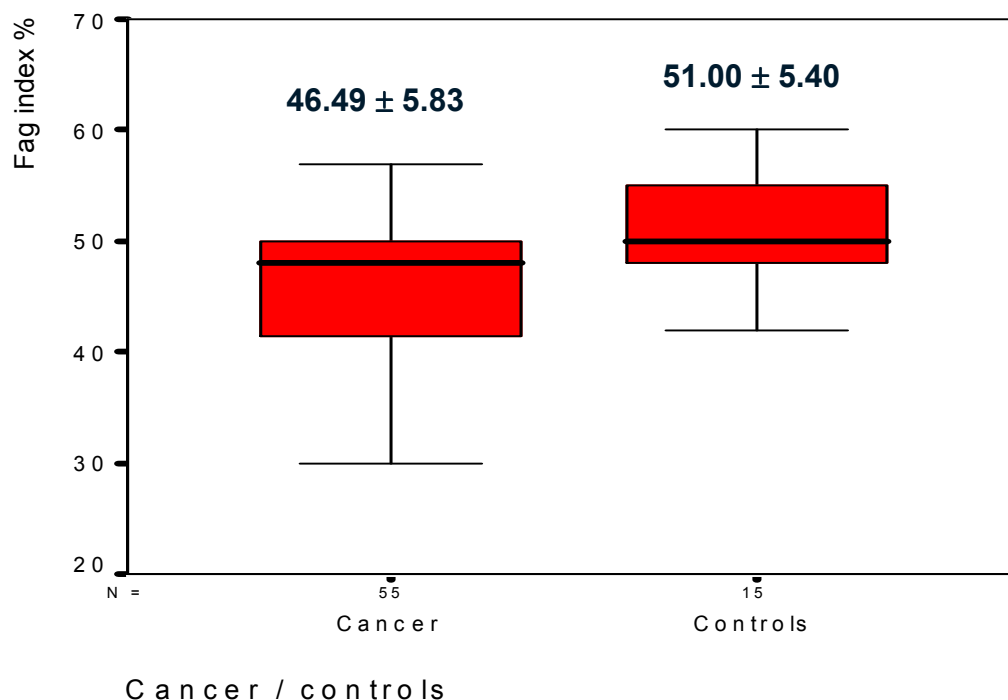
**Таблица № 4 Фагоцитарен индекс при пациенти с КРК**

Фагоцитарен индекс / % /	$\bar{x}$	$S_x$	Sp	p
Група А КРК	46,49	5,83	0.79	0,009
Група В контролна	51,00	5,40	1.39	

В никакъв случай не трябва да се забравя, че при онкологично болните е налице общо компрометиран имунитет.

Този факт обяснява сигнификантното понижаване на стойностите на изследваните показатели при пациентите с КРК представено и на **Диаграма № 5**. Стойностите на NBT теста са в горната граница на референтните стойности  $19,40 \pm 4,77 / 10 - 20 /$ .

**Диаграма № 5 Фагоцитарен индекс / box plot /**



Подобно изследване проведено от Tarfer H et al. доказва, че подтисната фагоцитна функция е от ключово значение за транслокацията на Грам негативната чревна флора при болни с перитонит. Колектив с ръководител Проф. д-р П. Учиков дмн установява подтисната фагоцитна функция при болни с остър панкреатит. В достъпната литература до настоящия момент обаче не намерихме осветлен този проблем конкретно при болните с КРК.

В резултат от проведеното от нас проучване за първи път категорично се установи подтискане на активността на фагиращите клетки на макроорганизма при нашите пациенти с КРК.

Освен това намерените високи стойности на НБТ теста следва да се интерпретират като компенсаторна реакция на организма и резултат от въздействието на ендотоксина на *E. coli* върху гранулоцитите, тъй като е известно стимулиращото му въздействие върху ензимната им активност. Този факт е още едно косвено доказателство за наличието на бактериална транслокация при болните с КРК. Не бива да се забравя, че *E. coli* е и най-честия изолат при проведените от нас микробиологични изследвания.

Болните с колоректален рак следва да се разглеждат като *имунокомпрометирани*, като подтисната фагоцитна активност е ключов момент в патогенезата на бактериалната транслокация. Фагоцитите в МЛВ посрещащи транслокиращите бактерии не са в състояние пълноценно да осъществят своята функция, а именно – да унищожат жизнеспособните бактерии и да представят техните антигени на другите имунокомпетентни клетки.

Много вероятно е установената от нас подтисната фагоцитна функция да е част от едно комплексно подтискане на имунната система при болни с КРК. Общеизвестно е, че и лимфоцитите са също изключително чувствителни на различни фактори подтискащи тяхната функция. Фагоцитната функция може да бъде както пряко засегната от влиянието на неопластичния процес, така и косвено подтисната поради недостатъчното отделяне на лимфокини от депримираната лимфоцитна популация.



Според нас бактериалната транслокация и увредения имунитет, респ. подтиснатата фагоцитна активност са две взаимно свързани проявления на един и същ патологичен процес водещ до възникването на постоперативни септични усложнения.

Проследяването на показателите за фагоцитна и ензимна активност показва прогресивно увеличаване на честотата на постоперативните инфекциозни раневи усложнения в зависимост от стойностите им като зависимостта е обратно пропорционална.

Същевременно ние си даваме ясна сметка, че рутинното изследване на функцията на ПМЛ е методологично комплексна и сложна процедура. Тя отнема време, а стойността ѝ като предиктор за настъпване на усложнения, респ. за някаква корекция в типа на антибактериалната профилактика не е голяма. Следователно ние споделяме мнението, че това изследване е трудно приложимо в широката хирургична практика. За нас по-удачен път за стратификация на пациентите с повишен риск за септични усложнения е именно интраоперативното изследване за наличие на бактериална транслокация.

### ***3. Бактериална транслокация и колоректален рак – значение. Насоки за приложение в хирургичната практика.***

Основната практическа полза от предложения метод за хирургичната практика е възможността да се използват данните за наличие на бактериална транслокация като средство за стратификация на пациенти с повишен риск от инфекциозни усложнения.

За изпълнение на тази задача стриктно се проследява протичането на следоперативния период при болните с КРК от групата определена за изследване на бактериална транслокация.

Пациентите с данни за бактериална транслокация показват значително по-висока честота на постоперативните инфекциозни раневи усложнения преставаено в Таблица № 5. От таблицата е видно, че различието е статистически значимо.

**Таблица № 5** Постоперативни възпалителни раневи усложнения

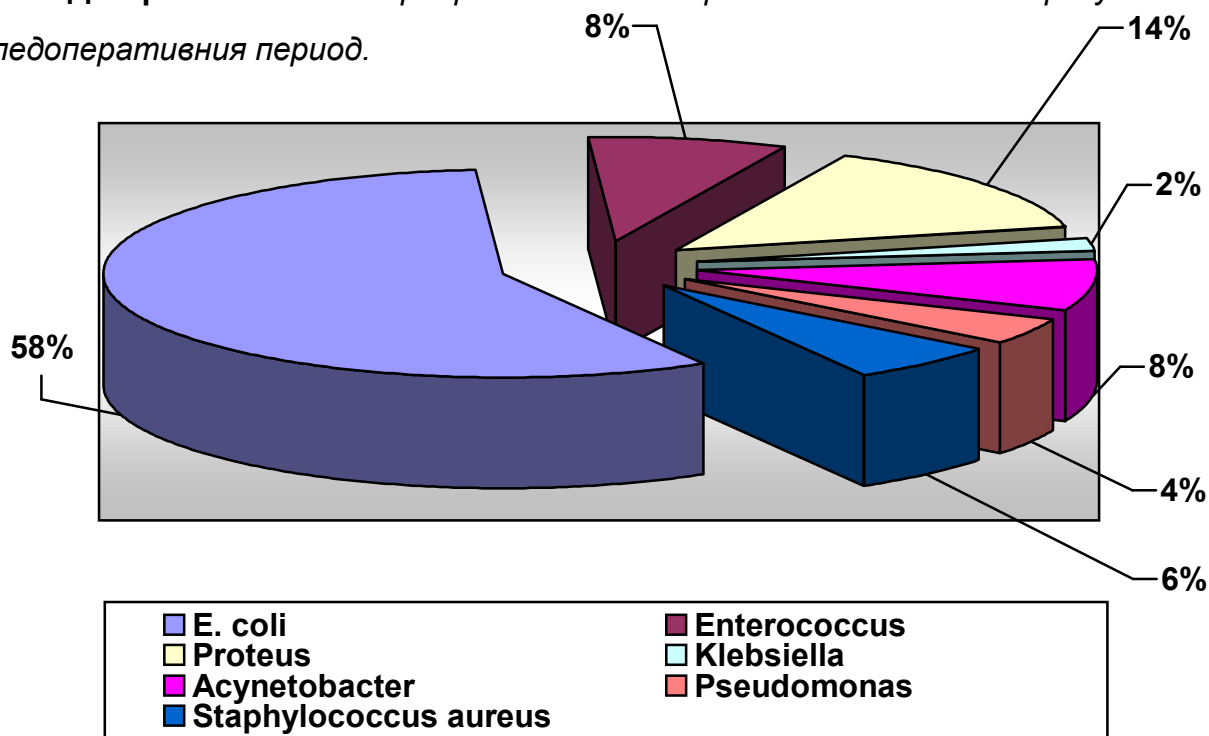
<b>Пациенти</b>	<b>С наличие на БТ</b>	<b>Без наличие на БТ</b>	<b>ОБЩО</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>P</b>
Неусложнени	18	26	44		
Усложнени	5	1	6	5,7242 *	<0,05
Общо	23	27	50		

\* Критерия на Пирсон е изчислен по коригираната формула на Йейтс.

Резултатите от извършеното проучване показват, че при 21,74 % от пациентите с доказана транслокация в следоперативния период се развиват постоперативни усложнения. Най-често се касае за инфекциозни усложнения от страна на оперативната рана. Компликации възникнаха при 5 от пациентите с доказана транслокация и при един от пациентите без транслокация.

Микроорганизмите изолирани от септични огнища в повечето случаи отговарят на тези установени при пробите за бактериална транслокация. На Диаграма № 6 са представени изолираните от септичните огнища / раневи секрети, дренаже и др. / патогенни микроорганизми. От представените данни става ясно, че изолираните от септичните огнища микроорганизми са сходни по вид и фенотип на микрофлората от пробите за бактериална транслокация. Отново преобладават Гр / - / факултативно анаеробни видове – типични представители на дебелочревната микрофлора. Процентното съотношение между отделните бактериални изолати също е подобно, както в Диаграма № 1 ( Спектър на бактериалната транслокация ), като най-често изолираният микроорганизъм отговорен за настъпилите усложнения е E. coli.

**Диаграма № 6** Микроорганизми изолирани от септични фокуси в следоперативния период.



Нашето проучване установява съществения за хирургичната практика факт, че пациентите с бактериална транслокация имат по-висока честота на постоперативните инфекциозни раневи усложнения. Може да се направи извода, че честите септични постоперативни усложнения в колоректалната хирургия не са просто резултат само от механичното контаминиране на тъканите по време на оперативната намеса. В редица случаи, както установяваме е налице първично инфектиране - т.е. потенциално патогенните микроорганизми са налице в екстраинтестиналните тъкани още преди началото на оперативната намеса ! При по-голямата част от болните, изолатите от БТ са идентични по вид с тези от последващите септични огнища. Това доказва потенциалната патогенетична значимост на бактериалната транслокация.

Следва да се отбележи, че настоящото проучване, заедно с експерименталната разработка на Доц. д-р Г. Дееничин, е едно от първите в нашата медицинска литература изясняващо клиничното значение на бактериалната транслокация като фактор за възникването на постоперативна морбидност при плановото оперативно лечение на колоректалния рак. За

категоричното доказване на причинно-следствената връзка между бактериалната транслокация и честотата на септичните усложнения в ранния следоперативен период е уместно да се проведе и уточняване на генотипа на микрофлората изолирана в чревния лумен, МЛВ или други екстраинтестинални тъкани и естествено от възникнали следоперативно септични огнища. Това начинание обаче би било изключително трудно постижимо на настоящия етап в клинични условия и при наличната материална база.

В практически аспект, рутинното изследване за доказване на наличие или отсъствие на бактериална транслокация има съществено значение за клиничната практика. Хирургът изправен пред въпросите относно избор на антибиотик за периперативна профилактика, режима за приложението му и неговата продължителност може да получи до голяма степен яснота за действията си.

В настоящия момент периперативната антибиотична профилактика се провежда до голяма степен “на сляпо”, както по отношение на избора на медикамент, така и по отношение продължителността на приложението му. В редица случаи се изхожда се от натрупания до сега емпиричен опит от допуснатите грешки – “добри и лоши”- режими с оглед получените крайни резултати.

Резултатите от нашето изследване дават следните няколко *насоки* за индивидуален подход в онкоколопроктологията:

Относно методите за доказване на бактериална транслокация считаме, че не е необходимо да бъде извършвано цялостното пробонабиране, така както е описано от нас в раздела Пациенти и Методи. Внимателния анализ на получените резултати показва, че до голяма степен съществува корелация между наличието на бактериален растеж в пробите от лимфен възел и тези на кръвен аспират от оперативното поле. Очевидно, именно когато тези проби са положителни може да се очаква повишен риск от постоперативни компликации.

Позитивните проби от перитонеален трансудат са по-редки и обикновено нямат клинично значение като предиктор за настъпване на постоперативни септични усложнения, поради което не е необходимо тяхното изследване в практиката. Освен това вземането на серомускуларна биопсия в близост до тумора не е издържано от онкологична гледна точка с оглед риска от дисеминация на малигнени клетки при тази манипулация.

Не без значение е и удължаването на оперативното време необходимо за пълното пробонабиране, което е нежелателно от всяка гледна точка.

Тъй като положителните проби от лимфен възел и кръвен аспират от оперативното поле имат приблизително сходна прогностична тежест, то е уместно да се използва в практиката само един от тях. Препоръчваме това да бъде аспират поради следните няколко съображения:

- Отпрепарирането и вземането на лимфен възел понякога е свързано със значителни технически затруднения и загуба на оперативно време. Тогава, когато лимфните възли са малки – под 2 мм – а прилежащия мезентериум е с обилна мастна тъкан, т. нар. “дебело мезо”, манипулацията става “изнервяща” за опериративния екип. Все пак основното внимание е насочено в друга насока, а именно в максимално радикалното отстраняване на неопластичния процес, а не самоцелното търсене на лимфни възли преди отваряне на чревния лумен. В някои случаи това определено става необосновано трудоемко, нецелесъобразно и неоправдано от гледна точка интереса на пациента.
- При лимфните възли съществува по-голяма възможност за екзогенна контаминация, поради някои особености при транспортирането и обработката им за посявка. При отпрепарирането на възела той влиза в контакт с хирургичен инструментариум и освен това е изложен на възможността на въздушно-капкова инсеминация от с Гр / + / коки. Освен това трябва да сме абсолютно сигурни в стерилността на гърлото на съда

на транспортната среда. Същото се отнася и до инструмента, който се използва за хомогенизиране на съответния лимфен възел.

Следователно екзактната обработка на лимфен възел е значително по-трудоемка и проблемна.

Използването на *кръвен аспират* има следните предимства:

- Значително по-лесно е от чисто техническа гледна точка. В оперативното поле на определен етап, преди отваряне на чревния лумен винаги има достатъчно количество – / 10 – 20 мл / – кръв при отпрепарирането, манипулирането и скелетирането на оперативния препарат. Това важи особено в случаите, когато се работи в малкия таз при предна резекция или екстирпация на ректума.
- За аспириране се използва нова спринцовка 20 мл с гарантирана стерилност. / Уместно е предварително същата да се хепаринизира, за да се спестят трудности – образуване на коагулуми, при инжектирането на материала в транспортната фиола, а също така да се използва възможно по-дебела игла /.
- Транспортните фиоли са плътно затворени с гумена капачка гарантираща стерилност. Не е необходимо допълнително хомогенизиране на пробата.
- Вземането на пробата не представлява никаква техническа трудност, отнема не повече от минута оперативно време и може да бъде изпълнено почти във всяка оперативна ситуация.
- Повечето големи клинични центрове разполагат с микробиологични лаборатории с автоматизирани системи за идентификация и определяне на антибактериалната чувствителност на такива аспирати в рамките на 24 - 48 часа.
- Дава по-голяма възможност за успешен транспорт и култивиране на евентуално налични облигатни анаероби, тъй като контакта с атмосферния въздух е минимален.

Въвеждането на рутинното микробиологично изследване на кръвен аспират от оперативното поле, респ. установяването или не на наличието на бактериална транслокация дава на хирурга редица *предимства* при воденето на следоперативния период.

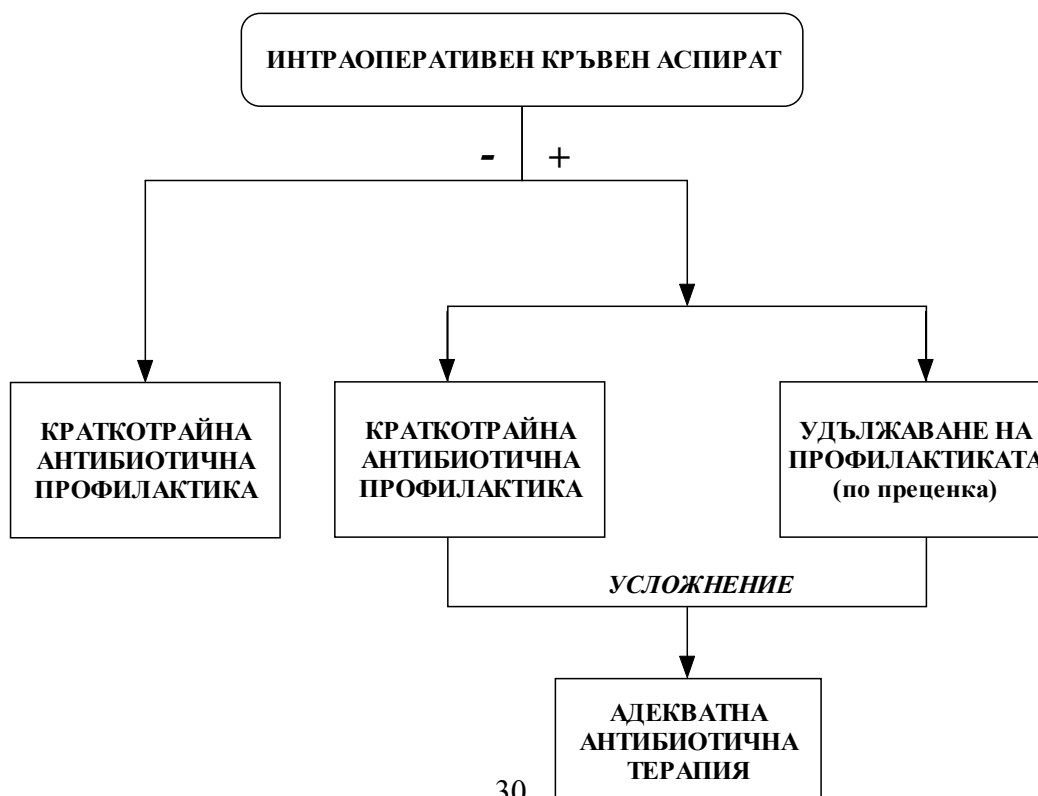
-Първо - с по-голяма вероятност може да предвиди вероятността за възникване на постоперативни септични усложнения, като се вземат пред вид комплексно и останалите рискови фактори за това.

-Второ – може да вземе решение за или против удължаване на периперативната антибиотична профилактика.

-Трето – при възникнали усложнения, антибиотичната профилактика може мотивирано и своевременно да премине в съответна адекватна антибиотична терапия. При изграждането на стратегията за тази терапия своевременно могат да се вземат в предвид получените резултати – вид и антибиограма на изолираните транслокирала микроорганизми.

Въз основа на получените резултати предлагаме следната примерна схема ( Схема №1 ) за поведение в клиничната практика при оперативното лечение на КРК:

**Схема № 1** Практически подход при оперативното лечение на КРК.



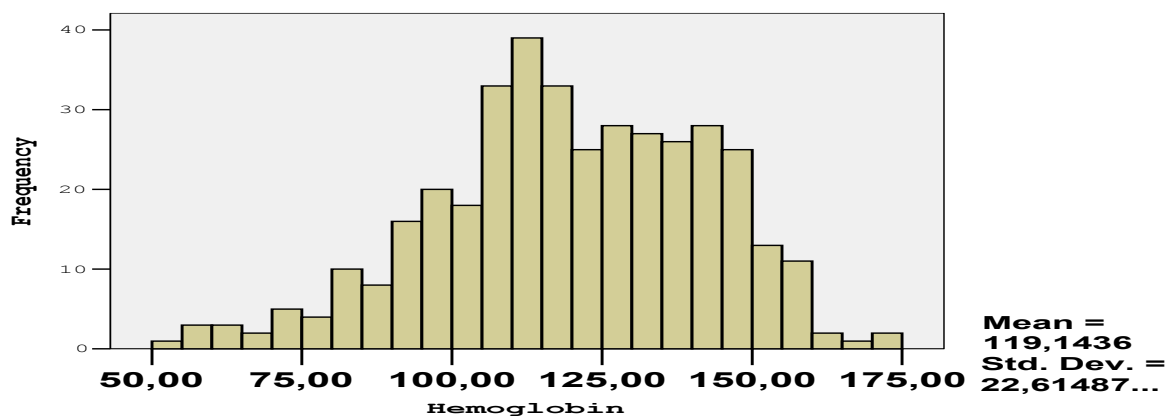
Съществено е че резултатите са известни още в началото на второто денонощие след операцията. Терапията впоследствие може да се коригира допълнително след посявки от евентуалното септично огнище – например флегмон на предната коремна стена, некротизиращ фасциит и др.

#### **4. Възможности и показания за приложение на автоложна хемотрансфузия при плановото оперативно лечение на колоректален рак.**

От основно значение за приложимостта на метода в клиничната практика е отсъствието на тежък анемичен синдром при пациентите на които предстои оперативна намеса. Очевидно е, че не на всеки болен може да бъде предложена автохемотрансфузия. От тази гледна точка интерес представлява какъв процент от болните с КРК са с подходящи хематологични показатели.

Проучвайки ретроспективно данните за последните 10 години получихме следните резултати: средните стойности на Hb при нашите пациенти варира от 54 г/л до 175 г/л ( средно 119 г/л  $\pm$  22,6 ) представени на Диаграма № 7.

Диаграма № 7 Разпределение на пациентите според изходните стойности на хемоглобина.





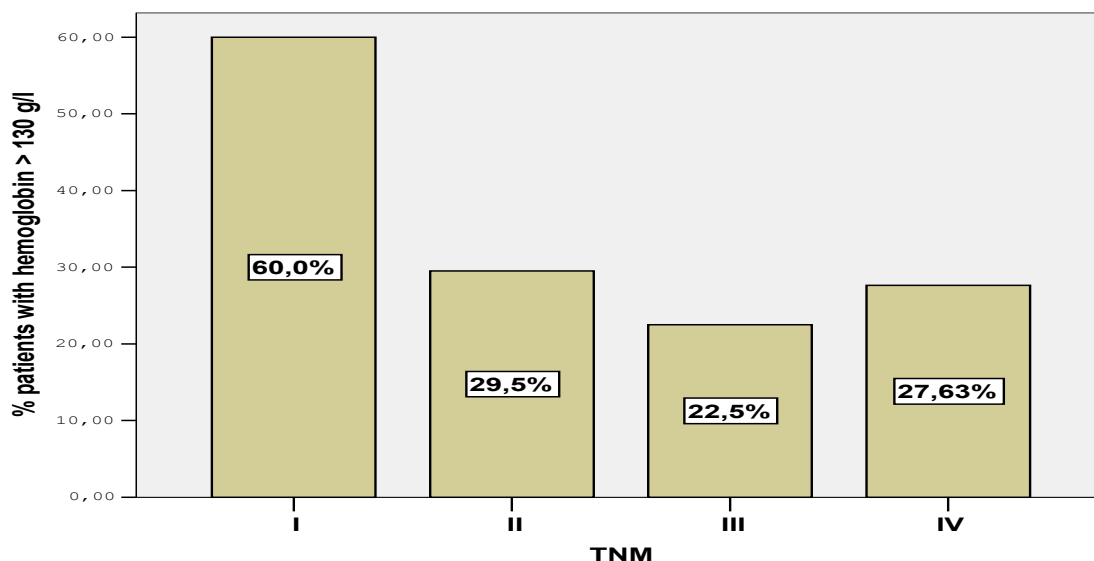
От представената диаграма става ясно, че изходните показатели на ПКК болните с колоректален рак са много вариабилни. Прави впечатление, че далеч не всички от тях са с тежък анемичен синдром. При една значителна част нивото на хемоглобина в кръвта остава в референтните си граници за възрастта и пола.

Много съществена е следващата ни находка, а именно, че 33,9% от всички наши планово оперирани болни по повод КРК имат хемоглобин по-висок от 130 г/л. Това означава, че автохемотрансфузията е осъществима в около 1/3 от пациентите. По-нататъшната преценка за целесъобразността от провеждането ѝ се взема индивидуално на базата на общото състояние, наличието на декомпенсирани придружаващи заболявания и стадия на неопластичното заболяване респ. обема на очакваната оперативна намеса.

На следващата Диаграма № 8 е представена детайлно зависимостта между стадия на неопластичното заболяване по TNM и процента на пациентите с хемоглобин > 130 г/л. Очевидно най-подходящи са пациентите в по-ранен стадий на заболяването. Нашето мнение е, че автохемотрансфузията е от полза дори при болни с нормален хемоглобин и очаквана оперативна намеса без голяма кръвозагуба по следните няколко причини:

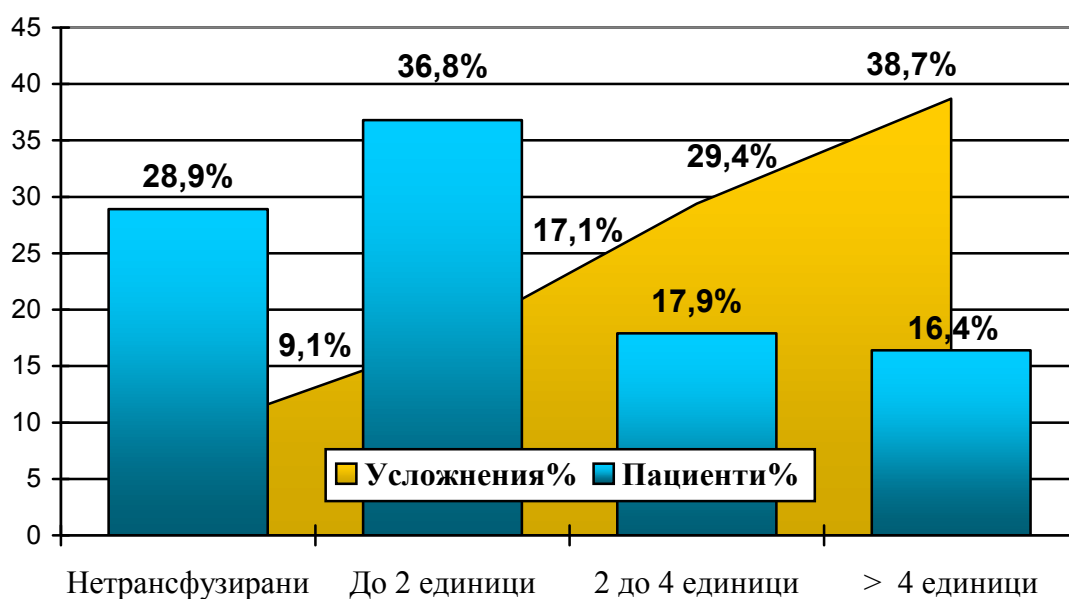
- релативната предоперативна хемодилуция е допълнителен фактор профилактиращ тромбоемболичните усложнения
- прясната автоложна кръв запазва хемостатичните си свойства – тромбоцити и фактори на кръвосъсирването
- пълноценно замества вътресъдовия обем, като елиминира необходимостта от трансфузия на алогенна плазма и/или хуман албумин.
- дава сигурност за наличието биопродукт при пациенти с редки кръвни групи – обстоятелство често водещо да отлагане на оперативни интервенции при дефицит на такива в съответния Център по Хемотрасфузиология.

Диаграма № 8. Разпределение на пациентите с хемоглобин над 130 г/л според стадия по TNM.



Друг интересен факт при от анализа на данните от ретроспективното проучване от друга страна е право пропорционалното увеличаване на честотата на постоперативните усложнения от възпалителен характер при оперираните болни с увеличаване количеството на трансфузираната алогенна кръв. Обработените от нас данни са представени в Диаграма № 9.

Диаграма № 9 Зависимост между количеството на трансфузираната алогенна кръв и вероятността от развитие на постоперативни инфекциозни усложнения.



Установява се, че честотата на постоперативните възпалителни усложнения на оперативната рана нараства от 9,1% при нетрансфузирани пациенти до 38,7 % при болни получили повече от 4 единици алогенна кръв. Следователно алогенните трансфузии следва да се считат за един от рисковите фактори при развитие на постоперативни компликации.

Проспективната част от проучването има за цел да установи доколко е приложима автохемотрансфузията на практика. От тази гледна точка е изключително важно отражението в количествено отношение, което дава депонирането на 450 мл от кръвта на пациента няколко дни преди планираната оперативна намеса. Очевидно е, че това депониране в никакъв случай не трябва да повишава рисковете при предстоящата операция. На следващата таблица № 6 сме представили с колко намаляват стойностите на хемоглобина при нашите пациенти измерени едно денонощие след депониране на кръвта.

Таблица № 6. Спадане на стойностите на хемоглобина едно денонощие след депонирането на автоложната кръв.

	<i>N</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mean</i>	<i>Std. Deviation</i>
Hb g/l	20	11 g/l	19 g/l	15.50 g/l	2.188
Valid N	20				

От таблицата е видно, че депонирането на 450 мл цялостна кръв за автохемотрансфузия няколко дни преди оперативната намеса не носи рискове от анемизиране на болните. При част от тях е напълно допустимо взимането на две порции по 450 мл през 5 – 7 дни. Целта е стойностите на хемоглобина при началото на оперативната намеса да не са по-ниски от 110 – 115 г/л. Резултатите от таблица № 6 съпоставени с данните от ретроспективното проучване доказват, че автохемотрансфузията е приложима без рискове при около 1/3 от пациентите с КРК, на които предстои планово оперативно лечение.

Автоложната хемотрансфузия е метод приложим при около 1/3 от болните с колоректален рак най-вече в I и II ст. по TNM. Няма нежелани странични ефекти и не е обременен с усложнения при приложението му. Значително се намалява необходимостта от трансфузия на алогенни биопродукти и съответно рисковете свързани с него. Метода е лесно приложим в клиничната практика и носи редица предимства, както от медицински, така и от организационен характер.

#### **5. Съвременна антибиотична профилактика в плановата онкоколопроктология**

Считаме, че антибиотичната профилактика е ефикасна само ако започне преди планираната оперативна намеса, за да има време да подтисне транслокиралата бактериална флора и да създаде адекватна превантивна тъканна концентрация.

Във връзка с това се извършен клиничен анализ на 724 болни оперирани в Клиниката по повод КРК. Кратка антибиотична профилактика за 24 часа е получена от 244 болни / Група I /. Удължено ( или с несъобразено начало ) антибиотично покритие е назначено на 458 болни / Група II / - виж диаграма № 1. 22 болни са изключени от изследването поради това, че не е отварян чревния лумен.

Възрастта на пациентите варира от 22 до 92 години /  $63,14 \pm 10,49$  / - съответно от 33 до 92 години за Група I /  $64,39 \pm 10,31$  / и от 22 до 88 години за Група II /  $62,51 \pm 10,48$  /.

Резултатите от извършения анализ показват, че общата честота на постоперативните инфекциозни раневи усложнения е 19,8 % - / 139 болни /. Отчитаме 40 случая / 16,4% / на постоперативни инфекциозни раневи усложнения в Група I срещу 99 случая / 21,6% / в Група II – Диаграма № 10. Разликата не е статистически значима –  $\chi^2=2,734$ ,  $p > 0,05$ . Въпреки това

тенденцията за повишаване честотата на постоперативните раневи усложнения при използване на няколко дневна антибиотична профилактика с несъобразено начало е набелязана.

Инсуфициенция на анастомозата отчитаме при 4,1 % от болните за Група I срещу 2,4 % за Група II, /  $p > 0,05$  NS /. Разликата не е статистически значима. Смъртността при двете групи е съответно 1,2% срещу 5,5%. Разликата не е статистически значима /  $p > 0,05$  NS /.

**Диаграма № 10.** Постоперативни възпалителни раневи усложнения в зависимост от вида на антибиотичната профилактика при 702 болни



Пациентите от Група I имат постоперативен болничен престой средно от 13,88 дни /  $13,88 \pm 8,19$  /, а болните от Група II – 16,16 дни /  $16,16 \pm 8,84$  / -  $p < 0,05$  . Очевидно отражението, което дава удължаването на профилактиката за повече от едно денонощие влияе и върху по-дългия болничен престой при пациентите от Група II.

Изхождайки от получените резултати ние прилагаме следната схема за краткотрайна антибиотична профилактика представена на Таблица № 7 .

**Таблица № 7. Съвременна схема за краткотрайна антибиотична профилактика в плановата онкологична колоректална хирургия**

<i>Срок на приложение</i>	<i>Антибактериални средства</i>
Три дни преди операцията	Tinidazol 500 mg per os два пъти дневно
В деня на операцията при увода в анестезия	Цефалоспорин с дълъг плазмен полуживот - <i>Cefoperazon / или аминогликозид / + Metronidazole 500 mg</i>
До края на първото денонощие	Последна апликация
<i>При доказване на бактериална транслокация</i>	<i>Удължаване на профилактиката или преминаване към терапия</i>

Изолирането на бактерии въпреки проведената антибиотична профилактика най-често в кръвните проби при отпрепарирането на колона посочват, че серумната концентрация на антибиотика в момента на оперативната намеса не винаги е достатъчен и ефикасен превантивен фактор.

Наличието на първична контаминираност на екстраинтестинални тъкани в резултат на бактериална транслокация, както и масовото навлизане на микроорганизми в кръвообращението по време на оперативната намеса налагат преосмисляне на тактиката за антибактериална профилактика в плановата колоректална хирургия съгласно представената по-горе Схема № 1. Удължаването на профилактиката и/или преминаване към терапия при пациенти с доказана БТ е целесъобразно.

### **6. Механична подготовка и усложнения в плановата колоректална хирургия**

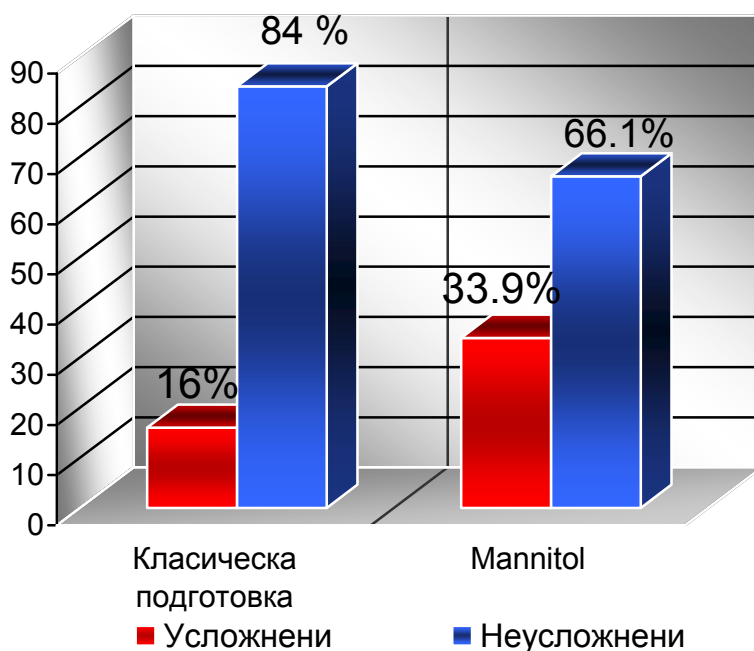
Резултатите от приложението на Mannitol като средство за механична подготовка на колона е проучено чрез сравняване на две групи пациенти –

общо 377 болни. При първата група пациенти / Група I, N=318 / е приложена традиционната схема за предоперативно почистване на колона или са прилагани съвременни препарати за осмотичен лаваж на базата на полиетиленгликол. / виж Диаграма № 2 /.

Втората група болни / Група II, N=59 / получават 500 ml 10% Mannitol per os в деня преди операцията и една клизма рано сутринта на другия ден. Тази група болни не са имали данни за чревна обструкция. Няма разлика във вида на приложената антимикробна профилактика – цефалоспорин II - III генерация и Метронидазол i.v. Възрастта на пациентите включени в изследването варира от 22 до 92 години – /  $64,3 \pm 10,6$  /, съответно от 22 до 92 години за Група I /  $64,53 \pm 10.61$  / и от 25 до 84 години за Група II /  $63,61 \pm 10.87$  /.

При проследяването им в следоперативния период са отчетени 51 / 16 % / случая на инфекциозни усложнения от страна на оперативната рана при болни от Група I и 20 усложнения / 33,9 % / при пациенти от Група II – т.е. налице е увеличаване честотата на постоперативните инфекциозни раневи усложнения при болни подготвени с Mannitol, като метод за механична дебелочревна подготовка -  $\chi^2=10,386$ ;  $p<0,001$ . /Диаграма № 11/.

**Диаграма № 11.** *Постоперативни възпалителни раневи усложнения при употреба на Mannitol при 377 болни.*



Случаите на инсуфициенция на анастомозата са съответно 9 в Група I и 4 в Група II / 2,8% срещу 6,8%,  $P > 0,05$  /, като разликата не е сигнификантна  $p > 0,05$  NS. Смъртността при двете групи е съответно 8 болни срещу 2, което също не достига статистическа значимост – 2,5% срещу 3,4%. NS. Пациентите от двете групи имат разлика в броя на леглодните следоперативно –  $17,78 \pm 13,31$  при Група II срещу  $14,05 \pm 7,08$  дни при Група I, като набелязаната тенденция е сигнификантна –  $p = 0,002$ .

Микробиологичните изследвания установяват, че Mannitol, като въглехидратен субстрат се подлага на ферментация от дебелочревната флора. В резултат се образува потенциално експлозивна газова смес от метан ( над 5% ) и водород ( над 4% ) и което е по-важно – силно нараства микробния брой и активност в чревния лумен - главно *Escherichia coli*.

Едно от възможните обяснения за това е именно задействането на механизма на бактериалната транслокация. Ферментацията на Манитола предизвиква дисбактериоза – т.е. нарушава нормалната микроекология в лумена на дебелото черво. Повишаването на броя и активността на Гр ( - ) отр. факултативно анаеробна чревна флора отключва процесите на преодоляване на мукозната чревна бариера. Поради това повишаването на нивото на постоперативните раневи усложнения е напълно логично.

Употребата на Mannitol в днешно време не може да бъде препоръчвана като безопасен метод за подготовка на дебелото черво. Уместна е употребата на модерни препарати на базата на полиетиленгликол. Същите не активират чревната флора. Когато съществуват затруднения от икономическа гледна точка е по-добре да се придържаме към класическите методи за подготовка на колона.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В нашето проучване установяваме наличието на бактериална транслокация при болни с колоректален рак и доказваме статистически



значима връзка между бактериална транслокация от една страна и септични усложнения от друга.

Взимането на венозен кръвен аспират от оперативното поле в хода на отпрепарирание на колона като метод за доказване на налична бактериална транслокация е технически лесен, относително евтин и лесно приложим във всяка ситуация. В рамките на две денонощия може да ориентира относно вероятността за възникване на компликации, причинител и съответно – антибиотичната му чувствителност или резистентност.

Считаме, че късата антибиотична профилактика не винаги е в състояние да се справи напълно с последиците от промените в мукозната чревна бариера, респ. с феномена бактериална транслокация. Налице е и подтискане на фагоцитозата и устойчивостта спрямо бактериална инвазия при болни с колоректален рак.

Предлагаме приложението на автоложна хемотрансфузия - метод приложим при около 1/3 от болните с колоректален рак. Той няма нежелани странични ефекти и не е обременен с усложнения при приложението му. Значително се намалява необходимостта от трансфузия на алогенни биопродукти и съответно негативите свързани с нея. Метода е лесно приложим в хирургичната практика и носи редица предимства, както от медицински, така и от организационен характер.

Нашето проучване дава насоки за оценка на риска от възникването на септични усложнения. Оперирацият хирург може да вземе индивидуално решение за всеки отделен пациент относно воденето на следоперативния период, преценявайки целесъобразността от удължаване на антибиотичната профилактика или преминаване към обоснована, адекватна антибактериална терапия.

Във всички останали случаи считаме, че схемата на късата 24-часова антибактериална профилактика при плановото оперативно лечение на колоректалния карцином е най-подходяща в хирургичната практика.

## ИЗВОДИ

1. Бактериалната транслокация е феномен наблюдаван по-често при болни с колоректален рак в сравнение с общохирургични пациенти без неопластично или възпалително долно-дигестивно заболяване.
2. По-често транслокират Гр. ( - ) отр. факултативни анаероби, като същите микроорганизми се изолират и от септичните фокуси при постоперативни инфекциозни раневи усложнения.
3. Наличието на бактериална транслокация е свързано с по-висока честота на постоперативните инфекциозни раневи усложнения.
4. Прилагането в клиничната практика на анализ за доказване на бактериална транслокация в кръвен аспират интраоперативно дава възможност за индивидуален подход при всеки пациент.
5. Антибиотичната профилактика не е способна да унищожи напълно транслокиращите микроорганизми в мезентериалните лимфни възли и кръвен ток.
6. Болните с КРК имат снижение на фагоцитната активност и следователно намалена резистентност спрямо бактериална инвазия.
7. Алогенните хемотрасфузии са свързани с повишена честота на постоперативните септични усложнения като автоложната хемотрансфузия е метод приложим при около 1/3 от болните с колоректален рак най-вече в I и II ст. по TNM, няма нежелани странични ефекти и не е обременен с усложнения при приложението му.
8. Употребата на Mannitol за предоперативна подготовка е свързана повишаване честотата на следоперативните инфекциозни раневи усложнения. Същата следва да бъде избягвана в практиката.
9. При неселектирани пациенти удължената антибиотична профилактика не демонстрира предимства пред краткотрайната, но установяването на бактериална транслокация може да бъде основание за удължаване на антибиотичното покритие.

## СПРАВКА ЗА ПРИНОСИТЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### А. ОРИГИНАЛНИ:

1. За първи път у нас се прави клинично проспективно проучване относно наличието на бактериална транслокация при болни с колоректален рак.
2. Уточнява се нейната честота, микробиологичен спектър, антибиотична чувствителност и клинично значение.
3. Установява се, че транслокиращите микроорганизми са сходни по фенотип с изолираните от постоперативни септични фокуси.
4. Доказва се, че 46 % от пациентите подложени на планово оперативно лечение по повод КРК имат наличие на бактериална транслокация.
5. Предложен е оригинален и лесно приложим в практиката алгоритъм за поведение при водене на следоперативния период в съответствие с данните за наличието на бактериална транслокация.
6. Изследвано е разпределението на голяма група пациенти с колоректален рак в различин стадий на заболяването според хематологичните им показатели и възможността за автохемотрасфузия.

### Б. ПОТВЪРДИТЕЛНИ:

1. Установява се, че късата антибиотична профилактика е адекватен метод за превенция на следоперативните инфекциозни раневи усложнения.
2. Доказва се потискане на фагоцитната функция на гранулоцитите при болните с колоректален рак .
3. Предлага се лесно приложим в клиничната практика алгоритъм за предоперативно депониране на цялостна автоложна кръв при пациенти с колоректален рак с последваща периперативна автохемотрансфузия.
4. Потвърден е отрицателният ефект на алогенните хемотрансфузии върху нивото на постоперативните усложнения.

## **НАУЧНИ ТРУДОВЕ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:**

### **А. Публикации свързани с дисертационния труд**

1. Todorov A, Manchev I, Atanasov Tch. Comparative Analysis of Two Regimens of Antibiotic Prophylaxis in Elective Colorectal Surgery. *Folia medica*, 2002; XLIV: (1&2): 32-36.
2. Todorov A, Manchev I, Atanasov Tch. Traditional Bowel Preparation versus Osmotic Agent Mannitol for Preoperative Colonic Cleansing in Elective Colorectal Surgery. *Folia medica*, 2002; XLIV: (1&2): 36-40.
3. Тодоров А, Митов Ф, Манчев И. Антибиотична профилактика в плановата колоректална хирургия. *Българска Хирургия*, 2002; 3: 23-26.
4. Тодоров А., Хаджиев Б., Сакакушев Б. Рискови фактори и усложнения при плановото оперативно лечение на колоректалния карцином. Сборник на СУБ 2005 стр. 201 – 5.
5. Сакакушев Б., Хаджиев Б., Петров П., Съев К., Тодоров А. Ранни следоперативни усложнения при механични колоректални анастомози – Сборник на Съюза на Учените 2005: "Медарт": стр. 195 – 200.
6. Autologous blood donation in elective surgery of colorectal cancer – is it possible ? A. Todorov, B. Hadzjiev, B. Sakakushev, Iv. Ivanov, B. Atanasov 2011: *Scripta Scientifica Medica*, vol 43 (5), 363-6

### **Б. Научни съобщения свързани с дисертационния труд:**

Втори балкански конгрес по медицина и стоматология за студенти и млади доктори 22 – 24 Октомври 1998 – Пловдив.

1. “Реконструктивна хирургия на колона. 10 годишен обзор” – Ч. Атанасов, Ив. Иванов, В. Карафезиев, Б. Сакакушев, Ан. Тодоров. *Folia medica* 3A/1998 стр. 100.

Четвърти балкански конгрес по медицина и стоматология за студенти и млади доктори 2–4 Октомври 2000 – Крайова / Румъния /

1. “Употребата на осмотичния агент Mannitol в плановата колоректална хирургия – съпоставка с традиционната механична подготовка на дебелото черво” - .Ан. Тодоров, Ив. Манчев, Б. Хаджиев, В. Запрянов, Ч. Атанасов, Б. Сакакушев. Сборник резюмета стр. 210.
2. “Сравнителен анализ на два режима за антибиотична профилактика в плановата колоректална хирургия” -Ан. Тодоров, Ив. Манчев, Б. Хаджиев, В. Запрянов, Ч. Атанасов, Б. Сакакушев. Сборник резюмета стр. 209.

VII Национална конференция по колопроктология – 27-29 Септември 2001 – Варна

1. “Операцията на Hartmann в спешната онкологична колопроктология” – Б. Хаджиев, А. Тодоров, Ч. Атанасов, Б. Сакакушев, И. Иванов, П. Петров, В. Карафезиев
2. “Сравнителен анализ на два режима за антибиотична профилактика в плановата онкоколопроктология” – А. Тодоров, Б. Хаджиев, И. Манчев, Ч. Атанасов.

5th Balkan Congress of Medicine and Dentistry for Students and Young Doctors, Plovdiv, Bulgaria. October 26-28, 2001

1. “The association of perioperative blood transfusions with postoperative infectious complications rate after elective colorectal surgery” – A. Todorov, B. Hadzhiev, B. Sakakushev, Abstracts, p.38-175.

Научна сесия – Медицината с пулса на XXI век – 8 – 10 Ноември 2001 – Пловдив

1. Тодоров Ан, Хаджиев Б, Манчев. Ив, Атанасов Ч, Петров П,. “Рискови фактори и усложнения в плановата колоректална хирургия.” *Folia medica*, 2001; XLIII : 2001; Suppl 1: p42.

Научна сесия “Медицина и Стоматология” 18 Октомври 2002 Пловдив – Съюз на учените в България

1. “Бактериална транслокация при злокачествените тумори на дебелото и правото черво” - Тодоров Ан, Хайдушка Ир, Петров П, Хаджиев Б, Кирина В, Манчев. Ив.

Оценка на тромбо-емболичния риск и профилактика на усложненията с Сlexane® 28 –29 Юни 2003 Пампорово

1. “Профилактика на тромбоемболичните и септичните усложнения при хирургичното лечение на колоректалния рак” – Б. Хаджиев, А. Тодоров, Д. Чакъров, А. Златарев.

VII Национална конференция по Колопроктология – Варна 25 –27 Септември 2003

1. “Рискови фактори и усложнения при плановото хирургично лечение на колоректалния карцином” - Б. Хаджиев, А. Тодоров, Ч. Атанасов, Б. Сакакушев, Д. Чакъров, Ив. Иванов, А. Златарев.

Национална конференция по Спешна хирургия – Велинград 8 – 10 Октомври 2003

1. “Бактериална транслокация, септични усложнения и тяхната профилактика при хирургичното лечение на злокачествените тумори на дебелото и правото черво” - А. Тодоров, Б. Хаджиев, Д. Чакъров, Б. Сакакушев, А. Златарев.

IX Конгрес на Средноевропейската асоциация по колопроктология 7 – 9 Октомври 2004 Белград

1. "Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery a retrospective randomized study" - B.Hadzhiev, B.Sakakushev, T.Atanassov, A.Todorov, P. Petrov, I. Ivanov.

Годишна сесия на Съюза на Учените в България – Пловдив Ноември 2004

1. "Ранни следоперативни усложнения при механични колоректални анастомози" – Б. Сакакушев, Б. Хаджиев, П. Петров, К. Съев, А. Тодоров.

VII Балкански конгрес по медицина и стоматология за студенти и млади доктори  
5 – 7 Ноември 2004 Охрид.

1. "Phagocyte activity changes in patients with colorectal cancer" - A. Todorov , B. Hadzhiev , I. Haidoushka , B. Atanasov ,T. Dermenjieva, V. Petkov.

VIII Национална конференция по Колопроктология – Варна 6 –9 октомври 2005

1. „Автоложна хемотрансфузия при оперативното лечение на колоректалния карцином” - А. Тодоров, Б. Хаджиев, Ч. Атанасов, Б. Сакакушев, И. Иванов

XII Национална конференция по Колопроктология – Варна 29 Септември – 1 октомври 2011

1. Autologous blood donation in elective surgery of colorectal cancer – is it possible ? A. Todorov, B. Hadzjiev, B. Sakakushev, Iv. Ivanov, B. Atanasov