

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

И. Е. Хатьков¹, Ю. А. Барсуков², А. О. Атрощенко¹, С. С. Гордеев³

¹ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития РФ;

² НИИ клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, Москва;

³ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ

В статье обобщены и проанализированы многочисленные исследования о влиянии хирургической травмы на иммунитет. Данные большого обзора литературы демонстрируют преимущества малоинвазивной хирургии перед традиционным – открытым доступом. Лапароскопические операции за счет прецизионной техники позволяют в значительной степени снизить частоту хирургической травмы и хирургический стресс, минимизировать иммуносупрессию. Эти преимущества дают возможность применять лапароскопический доступ у пациентов с выраженной сопутствующей патологией и снизить процент послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: лапароскопические операции, иммунитет, хирургическая травма, онкология, колоректальный рак.

Immunologic features of mini-invasive laparoscopic surgeries

I. E. Khatkov¹, Yu. A. Barsukov², A. O. Atroschenko¹, S. S. Gordeev³

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry of Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation; ²Research Institute of Clinical Oncology of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; ³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation

Multiple studies of surgical trauma impact on immunity are summarized in the article. Data of literature review demonstrate the advantages of mini-invasive surgery compared to traditional open access. Laparoscopic operations based on precise technique allow to reduce surgical trauma and stress, minimize immune suppression. These abilities give an opportunity to apply laparoscopic access in patients with severe associated pathology and to reduce the ratio of postoperative complications.

Key words: laparoscopic operations, immunity, surgical trauma, oncology, colorectal cancer.

Хирургическая травма вызывает различные физиологические и иммунные изменения, направленные на восстановление организма. Чрезмерный ответ на повреждение может привести к иммуносупрессии, увеличению количества послеоперационных осложнений и летальному исходу. Лапароскопические вмешательства по сравнению с традиционными, открытыми операциями позволяют минимизировать хирургическую травму и хирургический стресс за счет прецизионной техники и малотравматичного доступа [44]. Это приводит к снижению воспалительных реакций организма и уменьшению иммуносупрессии [59], а следовательно, и снижению количества послеоперационных осложнений, сокращению сроков реабилитации больных.

Воспаление, как ранний защитный механизм при повреждении, приводит к образованию провоспалительных цитокинов, а также активации клеточного и гуморального иммунитета. Показано, что после лапароскопических операций уровень провоспалительных цитокинов достоверно ниже, чем после традиционных оперативных вмешательств. Хирургический стресс нарушает функцию как полиморфно-ядерных, так и мононуклеарных клеток, повышая риск послеоперационных инфекционных осложнений. Исследования, посвященные изучению клеточного иммунитета, также продемонстрировали преимущество

лапароскопических вмешательств перед открытыми операциями. Хирургический стресс после открытых операций приводит к локальной иммуносупрессии – снижению активности перитонеальных макрофагов и, как следствие, повышению гнойных послеоперационных осложнений. Лапароскопические операции позволяют минимизировать хирургическую травму и тем самым уменьшить иммунологические изменения в организме, что может оказать значительное влияние при комплексном лечении больных с онкологической патологией, особенно генерализованными формами колоректального рака.

Хирургическая травма вызывает различные физиологические и иммунологические изменения в организме. Ответная реакция организма на повреждение представляет собой сложное взаимодействие между нейроэндокринной, иммунной системами и обменом веществ. Повреждение тканей и сосудов в ходе хирургических манипуляций стимулирует первичный иммунный ответ. Этот ответ пропорционален степени повреждения. Чрезмерный ответ на повреждение может нанести вред организму [16]. Отрицательные обратные связи, предназначенные для снижения чрезмерного воспалительного ответа, как ни парадоксально, могут приводить к развитию иммуносупрессии [55]. Снижение послеоперационного

*Хатьков Игорь Евгеньевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии №2. 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

болевого синдрома, раннее восстановление после лапароскопических операций связано со снижением иммуносупрессии по сравнению с открытыми оперативными вмешательствами.

Воспаление является ранней реакцией организма на повреждение, направленной на поддержание гомеостаза. Оно характеризуется активизацией каскада провоспалительных медиаторов, клеточного и гуморального иммунитета. В результате хирургического повреждения тканей происходит выработка цитокинов и активизация клеток ретикулоэндотелиальной системы, что способствует процессу заживления [17]. Цитокины служат посредниками местного иммунитета и системного воспалительного ответа. Повышение уровня цитокинов — маркер острой воспалительной реакции на повреждение [7, 55].

Особенности гуморального иммунного ответа на хирургическую травму в процессе лапароскопических вмешательств

Ряд цитокинов при низкой их концентрации являются иммуномодуляторами, а повышение их концентрации может приводить к иммуносупрессии. Наиболее хорошо изучены следующие цитокины: интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли α (TNF- α). Некоторые исследователи полагают, что уровень циркулирующих цитокинов может служить количественным показателем степени травмы организма. Интерлейкин-6 является плейотропным цитокином. Он модулирует пролиферацию, дифференцировку и созревание клеток гемопоэза, а также обеспечивает контроль клеточной метаболической активности [7]. Интерлейкин-6 активирует выработку печени таких белков острой фазы, как С-реактивный белок (CRP), фибриноген, гаптоглобин и α 1-антитрипсин [17]. После хирургического вмешательства уровень IL-6 увеличивается в течение 1–3 ч и остается повышенным в течение 2–3 дней после операции [18]. Концентрация в плазме IL-6 коррелирует с длительностью хирургического вмешательства, кровопотерей и объемом хирургической травмы. Высокая концентрация IL-6 в крови в течение длительного времени увеличивает риск послеоперационных осложнений [3].

Результаты последних исследований показали, что уровень IL-6 после лапароскопических операций значительно ниже такового после аналогичных открытых вмешательств. T. Sammour и соавт. провели метаанализ 13 крупных рандомизированных исследований, в которых сравнивались различия гуморального иммунного ответа на открытые и лапароскопические вмешательства. Значительно более высокие показатели IL-6 со дня операции наблюдались у всех пациентов, которым вмешательства выполнялись традиционным — открытым методом [45]. M. Maruszynski и Z. Pojda продемонстрировали, что после открытой холецистэктомии уровень IL-6 в 4 раза выше, чем после лапароскопической [36]. Значительно более высокие концентрации сывороточного IL-6 наблюдались после открытых операций на толстой кишке [18, 42].

Ответом организма на повреждение является синтез белков острой фазы. Наиболее изученный белок острой фазы — CRP. Синтезированный в печени, он активирует каскад комплемента, стимулирует фаго-

цитоз нейтрофилов и тканевых макрофагов [5]. В качестве ключевого маркера CRP демонстрирует последовательный ответ на хирургический стресс и служит показателем острой фазы воспаления. Уровень CRP повышается в течение 4–12 ч после операции, пик его значений приходится на период от 24 до 72 ч, а к норме показатели возвращаются через 2 недели после операции [23]. В ряде работ отмечено значительно более низкое содержание CRP после лапароскопических операций по сравнению с традиционными — открытыми. J. Joris и соавт. [30] установили 20-кратное увеличение уровня CRP после открытой холецистэктомии, тогда как после лапароскопической это превышение было всего в 5 раз. Также значительно более низкий уровень CRP зарегистрирован после лапароскопических операций на толстой кишке и фундопликации по Nissen [18].

Многие проявления острой воспалительной реакции (лихорадка, лейкоцитоз, тахикардия) связаны с выработкой TNF- α и IL-1. Эти цитокины играют важную роль, запуская каскад воспалительных медиаторов и последующую активацию лейкоцитов и мононуклеарных клеток, осуществляя клеточный иммунный ответ [46, 55]. Исследования показали, что TNF- α может действовать как самостоятельно, так и в синергизме с IL-1, вызывая ответ организма на повреждение. Периферические моноциты и тканевые макрофаги — это основные объекты воздействия IL-1 и TNF- α [16]. F. Glaser и соавт. [20] показали, что уровень IL-1 в течение первых 6 ч после эндовидеохирургических вмешательств значительно ниже, чем при открытой операции. D. Collet и соавт. также отметили, что уровень TNF- α после лапароскопических вмешательств значительно ниже, чем после традиционных, открытых [14].

Особенности воздействия лапароскопических вмешательств на клеточный иммунитет

Иммунологический ответ на хирургическую инвазию включает не только гуморальный, но и клеточный механизм. Полиморфно-ядерные лейкоциты являются основными клетками иммунной защиты против бактериальной инфекции, участвуют в восстановлении после повреждения тканей и поддержании гомеостаза [22, 56]. Мононуклеарные клетки, будучи естественными киллерами для чужеродных агентов, реализуют специфический иммунный ответ. Хирургический стресс подавляет активность как полиморфно-ядерных, так и мононуклеарных клеток. После хирургической травмы наблюдаются нарушения хемотаксиса, фагоцитоза, деятельности лизосомальных ферментов и респираторный взрыв. Иммуносупрессия, индуцированная хирургическим стрессом, дисфункция нейтрофилов и моноцитов в итоге повышают риск развития в послеоперационном периоде инфекционных осложнений [10, 46, 56]. У человека нарушение функции нейтрофилов и моноцитов может привести даже к развитию сепсиса и смерти. Лапароскопические вмешательства позволяют снизить угнетение клеточного иммунитета в раннем послеоперационном периоде. Это, в свою очередь, может не только минимизировать частоту инфекционных осложнений, но и позволяет снизить риск диссеминации и имплантации опухолевых клеток.

Примирование и активация лейкоцитов играют значимую роль в уничтожении микробных агентов [43]. Нейтрофилы реагируют на активацию путем создания активных кислородных соединений, таких как супероксид анион, хлорноватистая кислота, являющихся мощнейшими окислителями. Хлорноватистая кислота участвует в активации эластазы и коллагеназы – центральных ферментов, разрушающих бактериальные агенты. P. D. Carey и соавт. [10] установили, что после лапаротомных операций количество синглетных форм кислорода значительно ниже, чем после лапароскопических операций, что свидетельствует о сохранении ферментативной активности нейтрофилов после лапароскопических вмешательств. H. P. Redmond и соавт. [43] выявили увеличение производства моноцитами и нейтрофилами супероксида аниона после лапароскопических вмешательств и доказали их зависимость от количества септических осложнений. После лапаротомных операций фагоцитарная активность нейтрофилов была значительно ниже, чем после лапароскопических вмешательств [46]. Функция нейтрофилов также отражается на выработке эластазы – сериновых протеаз, находящихся в вакуоли. Основная роль эластазы – переварить любые патогенные агенты. Уровень эластазы увеличивается после лапароскопических и открытых операций. Однако только после лапароскопических вмешательств к 3-м сут он приходит в норму [52].

Значительную роль в идентификации патогенов и начале специфического иммунного ответа играют мононуклеарные клетки. Сроки выработки специфических поверхностных рецепторов моноцитами и макрофагами важны для точного распознавания и последующей презентации антигенов лимфоцитам. Низкая экспрессия HLA-DR на моноцитах коррелирует с количеством инфекционных осложнений после операции [12].

T. Kloosterman и соавт. [32] обнаружили, что экспрессия HLA-DR на моноцитах не изменилась после лапароскопических операций и была значительно нарушена после открытых операций. Через 1 ч после оперативного вмешательства уровень HLA-DR снижается, однако только после лапароскопических вмешательств к концу 1-х сут он возвращается к норме. Это может иметь решающее значение для минимизации послеоперационных инфекционных осложнений. Кроме того, моноцитопосредованная цитотоксичность значительно подавлена у пациентов после открытого хирургического вмешательства и сохранена или даже повышена после лапароскопических вмешательств [47]. S. W. Lee и соавт. обнаружили значительное уменьшение экспрессии периферическими моноцитами MHC-II после открытых операций в отличие от эндовидеохирургических вмешательств [34].

Даже в группе пациентов, которым проводятся большие по объёму вмешательства по поводу колоректального рака, при использовании лапароскопического доступа отмечается лишь минимальное снижение уровня лимфоцитов, CD4+T-клеток и CD8+T-клеток, mHLA-DR, в то время как в группе пациентов, которым выполнялись традиционные, открытые вмешательства, отмечалась длительная, стойкая иммуносупрессия [24, 27]. Значимость и достоверность лучшего сохранения функции иммунитета у

пациентов после лапароскопических вмешательств подтверждена A. A. Veenhof и соавт. в рамках рандомизированных исследований [53, 54].

Иммунологическая толерантность может возникнуть в результате нарушения активации или функции T-клеток. В литературе показана прямая корреляция этого показателя с частотой хирургических осложнений и послеоперационной летальностью. Продолжительность иммунологической толерантности соответствует объёму хирургической травмы [47]. Послеоперационные изменения в функции T-клеток были изучены на примере реакций гиперчувствительности замедленного типа (ДТН). P. G. Norgan и соавт. [26] одними из первых пришли к выводу, что лапароскопические операции в меньшей степени подавляют ДТН, чем лапаротомные. Впоследствии эти результаты были подтверждены в исследовании, где сравнивались лапароскопические и открытые операции на толстой кишке [58].

Хирургические вмешательства приводят к дефекту функции как иммунорегуляторных T-лимфоцитов, так и клеток естественных киллеров. После хирургической травмы нарушение соотношения T-хелперов и T-супрессоров снижает резистентность пациентов к инфекционным и вирусным осложнениям. V. L. Valina и J. M. Velasco [50] продемонстрировали, что после лапароскопических вмешательств соотношение T-хелперов и T-супрессоров снижается значительно меньше, чем после открытых операций. В своем исследовании D. Decker и соавт. [17] выявили более значительное повышение количества T-хелперов после открытой холецистэктомии. Эти результаты подтверждают и I. V. Brune и соавт., отметившие нарушение баланса провоспалительных и противовоспалительных T-клеточных цитокинов. Таким образом, снижение экспрессии клеточного иммунитета коррелирует с тяжестью хирургической травмы [9].

В целом сравнительные исследования клеточного иммунитета продемонстрировали объективные признаки иммунологического преимущества после лапароскопических операций при сравнении с традиционным, открытым доступом.

Перитонеальные изменения при лапароскопической хирургии

Брюшина выполняет ряд сложных системных функций, включая регуляцию воспалительных реакций, фибринолиз, ангиогенез и процессы репарации тканей [13, 41, 61]. Ответ на травму, особенно в случаях абдоминальной хирургии, включает нарушения контролируемых брюшиной механизмов. Под воздействием хирургической травмы мезотелиальные клетки брюшины теряют связь с подлежащей базальной мембраной, образуя лишённые покрова зоны. В ответ на воспаление вырабатывается большое количество биологически активных веществ и богатой белком жидкости, которые нарушают микроокружение в брюшной полости, угнетают фибринолиз и ряд других нормальных функций брюшины [51]. Безусловно, механическая травма брюшины наиболее выражена при открытых вмешательствах. Однако лапароскопические операции имеют ряд особенностей, которые также могут негативно сказываться на функции этого органа. В частности, инсuffляция газа, повышение внутрибрюшного давления и перепад

внутрибрюшной температуры могут оказывать наибольшее влияние на его работу. На данный момент нет точного ответа на вопрос, какой этап операции играет наиболее важную роль в изменении перитонеальной защиты — кожный разрез или вскрытие брюшины, экспозиция воздуха или инсуффляция газа, высыхание тканей или манипуляции с органами.

Инсуффляция CO_2 помимо непосредственного механического повреждения брюшины за счёт растяжения также создаёт гипоксические условия в брюшной полости, что меняет реакцию среды в кислую сторону [6]. W. T. Wong и соавт. предположили, что уменьшение pH под воздействием пневмоперитонеума может создать благоприятные условия для имплантации опухолевых клеток во время лапароскопических операций по поводу онкологических заболеваний [60]. Однако клиническая значимость такого механизма опровергается в целом ряде экспериментальных исследований [2, 8, 37]. Перитонеальный ацидоз также может угнетать ответ на воспалительные реакции за счёт изменения соотношения вырабатываемых цитокинов. В частности, во время CO_2 -пневмоперитонеума повышается синтез IL-2 и снижается — TNF- α [25]. Защиту брюшной полости осуществляют перитонеальные макрофаги, которые выполняют механическую очистку и формируют специфический T- и B-клеточный иммунитет [58].

Перитонеальные макрофаги, поглощая отмершие частички тканей, играют ведущую роль в осуществлении местного иммунитета [28]. К тому же они участвуют в регуляции местного иммунитета посредством продукции различных медиаторов, таких как IL-6, TNF- α , и кислородных радикалов. Количество и жизнеспособность перитонеальных макрофагов, а также их способность к продукции цитокинов определяют способность организма контролировать внутрибрюшную инфекцию в послеоперационном периоде. Хирургический стресс после полостных операций может привести к нарушению фагоцитоза, повышению активации макрофагов и увеличению продукции цитокинов. На животной модели показано, что при перитоните происходит повышение синтеза цитокинов перитонеальными макрофагами [38]. Увеличение концентрации в брюшной полости IL-6, TNF- α также было обнаружено при релапаротомии по поводу перитонита [22]. По данным литературы установлено, что эндовидеохирургические вмешательства по сравнению с открытыми — лапаротомными в меньшей степени воздействуют на систему перитонеальных макрофагов, а следовательно, и улучшают уровень перитонеальной защиты [39, 40]. После бактериального загрязнения перитонеальной полости D. Collet и соавт. обнаружили значительно большее количество бактерий в смывах из брюшной полости после открытых оперативных вмешательств по сравнению с лапароскопическими [14]. Схожие данные получил в своих экспериментальных работах С. А. Jacobi, отметив значительное уменьшение количества внутрибрюшных абсцессов после лапароскопических операций после контаминации брюшины фекальной флорой [29]. Кроме того, R. W. Watson и соавт. показали значительное снижение макрофагальной активности после открытых хирургических вмешательств в отличие от лапароскопических [57].

Не так давно С. Balague и соавт. установили, что лапаротомный доступ приводит к чрезмерному повышению в брюшной полости уровня цитокинов и увеличению количества бактериальных колоний через 24 и 72 ч. Авторы предположили, что повышение уровня цитокинов приводит к увеличению проницаемости кишечной стенки и бактериальной транслокации [4].

Несмотря на значительное количество научных работ по данной теме, механизм, посредством которого лапароскопический доступ позволяет лучше сохранить перитонеальный иммунитет, остается неизвестным. Связан ли он с минимизацией хирургического доступа или прецизионности техники оперирования, снижением воздействия воздуха на брюшную полость или комбинацией вышеперечисленных факторов — все это остается предметом активных дискуссий в научном мире и многочисленных исследований.

Во-первых, уменьшение хирургического доступа может снизить системный стресс и таким образом косвенно сохранить перитонеальный иммунитет. D. Little и соавт. изучили иммунологический аспект операций с вскрытием и без вскрытия брюшины. Значительное снижение клеточного иммунитета было отмечено в группе после открытого доступа в отличие от лапароскопического [35].

Во-вторых, воздействие на брюшную полость воздуха операционной является важным фактором снижения перитонеального иммунитета. В работах R. W. Watson и соавт., P. H. M. Tung и C. D. Smith, V. M. Ure и соавт. показано, что после лапаротомных операций и эндовидеохирургических вмешательств с инсуффляцией в брюшную полость воздуха уровень производства перитонеальными макрофагами TNF- α был значительно выше, чем после лапароскопического доступа с инсуффляцией углекислого газа [48, 49, 57].

Таким образом, большинство исследователей продемонстрировали, что эндовидеохирургические операции в большей степени способствуют сохранению перитонеальных макрофагов и их жизнеспособности, улучшению бактериальной очистки, а следовательно, лапароскопический доступ способствует снижению частоты инфекционных осложнений.

Влияние лапароскопических операций на рост и метастазирование опухоли

Хорошо известно, что хирургический стресс может активизировать рост опухоли и способствовать ее метастазированию. В экспериментах А. М. Eggermont и соавт. и Н. Goshima и соавт. показано, что после операций увеличивается способность опухолевых клеток к имплантации и диссеминации [19, 21]. Хотя прямой механизм распространения опухоли остается неизвестным, послеоперационная иммуносупрессия может оказывать значительное влияние на этот процесс.

Результаты многих исследований показали, что после открытых операций иммуносупрессия более тяжелая и продолжительная, чем после лапароскопических. В то же время интраоперационное применение иммуномодуляторов (гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора, IL-2, IL-12, ОК-432) может способствовать уменьшению роста опухоли у лабораторных животных [31].

По-видимому, снижение периоперационного стресса и активация иммунной системы могут повлиять на распространение опухоли и ее рост. В результате эндовидеохирургические вмешательства могут быть более предпочтительными у данной категории пациентов. Эта теория впоследствии была подтверждена рядом исследований. J. D. F. Allendorf и соавт. продемонстрировали усиление роста опухоли у мышей после лапаротомии [1]. Кроме того, M. L. Da Costa и соавт. выявили, что лапаротомия приводит к более выраженной супрессии естественных и лимфокинактированных цитотоксичных киллеров. Это, в свою очередь, вызывает ускорение роста опухоли [15]. В проспективном рандомизированном исследовании А. М. Ласу и соавт. удалось продемонстрировать не только более быстрое восстановление, снижение смертности и частоты хирургических осложнений у пациентов, перенесших лапароскопические операции по поводу колоректального рака, но и улучшение показателей по безрецидивной выживаемости [33]. Очевидно, что снижение послеоперационной иммуносупрессии может влиять на сроки проведения адъювантной химиотерапии. В настоящее время после открытых хирургических вмешательств данная терапия не проводится в раннем послеоперационном периоде из-за высокого риска осложнений [11].

Заключение

По результатам многочисленных исследований можно сделать вывод, что хирургическая травма не ограничивается доступом, диссекцией или удалением органа. Все пациенты, перенесшие оперативное лечение, уязвимы для развития системной воспалительной реакции, часто на фоне местной иммуносупрессии. Малоинвазивные эндовидеохирургические вмешательства позволяют расширить показания к выполнению операций и улучшить их переносимость у больных с выраженной сопутствующей патологией за счет меньшей травматичности и минимальной иммуносупрессии.

ЛИТЕРАТУРА

- Allendorf J. D. F., Bessler M., Kayton M. L. et al. Increased tumor establishment and growth after laparotomy vs laparoscopy in a murine model // *Arch. Surg.* 1995. Vol. 130. P. 649–653.
- Azuar A. S., Matsuzaki S., Darcha C. et al. Impact of surgical peritoneal environment on postoperative tumor growth and dissemination in a preimplanted tumor model // *Surg. Endosc.* 2009. Vol. 23. P. 1733–1739.
- Baigrie R. J., Lamont P. M., Kwiatkowski D. et al. Systemic cytokine response after major surgery // *Br. J. Surg.* 1992. Vol. 79. P. 757–760.
- Balague C., Targarona E. M., Pujol M. et al. Peritoneal response to a septic challenge: comparison between open laparotomy, pneumoperitoneum laparoscopy, and wall-lift laparoscopy // *Surg. Endosc.* 1999. Vol. 13. P. 792–796.
- Baumann H., Gaudie J. The acute-phase response // *Immunol. Today.* 1994. Vol. 15. P. 74–80.
- Bergstrom M., Falk P., Park P. O., Holmdahl L. Peritoneal and systemic pH during pneumoperitoneum with CO₂ and helium in a pig model // *Surg. Endosc.* 2008. Vol. 22. P. 359–364.
- Biffi W. L., Moore E. E., Moore F. A., Peterson V. M. Interleukin-6 in the injured patient: marker of injury or mediator of inflammation? // *Ann. Surg.* 1996. Vol. 224. P. 647–664.
- Bourdel N., Matsuzaki S., Bazin J. E. et al. Postoperative peritoneal dissemination of ovarian cancer cells is not promoted by carbon dioxide pneumoperitoneum at low intraperitoneal pressure in a syngenic mouse laparoscopic model with controlled respiratory support: a pilot study // *J. Minimal. Inv. Gynecol.* 2008. Vol. 15, Is. 3. P. 321–326.
- Brune I. B., Wilke W., Hensler T. et al. Downregulation of T-helper type 1 immune response and altered proinflammatory and anti-inflammatory T-cell cytokine balance following conventional but not laparoscopic surgery // *Am. J. Surg.* 1999. Vol. 177. P. 55–60.
- Carey P. D., Wakefield C. H., Thayeb A. et al. Effects of minimally invasive surgery on hypochlorous acid production by neutrophils // *Br. J. Surg.* 1994. Vol. 81. P. 557–560.
- Carter J. J., Whelan R. L. The immunologic consequences of laparoscopy in oncology // *Surg. Oncol. Clin. North. Am.* 2001. Vol. 10. P. 655–677.
- Cheadle W. G., Hershman M. J., Wellhausen S. R. et al. HLA-DR antigen expression on peripheral blood monocytes correlates with surgical infection // *Am. J. Surg.* 1991. Vol. 161. P. 639–645.
- Chegini N. Peritoneal molecular environment, adhesion formation, and clinical implication // *Front Biosci.* 2002. Vol. 7. P. e91–e115.
- Collet D., Vitale G. C., Reynolds M. et al. Peritoneal host defenses are less impaired by laparoscopy than by open operation // *Surg. Endosc.* 1995. Vol. 9. P. 1059–1064.
- Da Costa M. L., Redmond H. P., Finnegan N. et al. Laparotomy and laparoscopy differentially accelerate experimental flank tumour growth // *Br. J. Surg.* 1998. Vol. 85. P. 1439–1442.
- Davies M. G., Hagen P. O. Systemic inflammatory response syndrome // *Br. J. Surg.* 1997. Vol. 84. P. 920–935.
- Decker D., Schonendorf M., Bidlingmaier F. et al. Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 Thelper cell balance, suggesting downregulation of cell-mediated and upregulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma // *Surgery.* 1996. Vol. 119. P. 316–325.
- Delgado S., Lacy A. M., Filella X. et al. Acute-phase response in laparoscopic and conventional colectomy in colon cancer: a randomized study // *Dis. Colon. Rectum.* 2001. Vol. 44. P. 638–646.
- Eggermont A. M., Steller E. P., Marquet R. L. et al. Local regional promotion of tumor growth after abdominal surgery is dominant over immunotherapy with interleukin-2 and lymphokine activated killer cells // *Cancer. Detect. Prev.* 1988. Vol. 12. P. 421–429.
- Glaser F., Sannwald G. A., Buhr H. J. et al. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy // *Ann. Surg.* 1995. Vol. 221. P. 372–380.
- Goshima H., Saji S., Furuta T. et al. Experimental study on preventive effects of lung metastases using LAK cells induced from various lymphocytes: special references to enhancement of lung metastasis after laparotomy stress // *Jpn J. Surg. Soc.* 1989. Vol. 90. P. 1245–1250.
- Hackam D. J., Rotstein O. D. Host response to laparoscopic surgery: mechanisms and clinical correlates // *Can. J. Surg.* 1998. Vol. 41. P. 103–110.
- Halevy A., Lin G., Gold-Deutsch R. et al. Comparison of serum C-reactive protein concentration for laparoscopic versus open cholecystectomy // *Surg. Endosc.* 1995. Vol. 9. P. 280–282.
- Han S. A., Lee W. Y., Park C. M. et al. Comparison of immunologic outcomes of laparoscopic vs open approaches in clinical stage III colorectal cancer // *Int. J. Colorectal. Dis.* 2010. Vol. 25. № 5. P. 631–638.
- Hanly E. J., Aurora A. A., Shih S. P. et al. Peritoneal acidosis mediates immunoprotection in laparoscopic surgery // *Surgery.* 2007. Vol. 142. P. 357–364.
- Horgan P. G., Fitzpatrick M., Couse N. F. Laparoscopy is less immunotraumatic than laparotomy // *Minim. Invasive Ther.* 1992. Vol. 1. P. 241–244.
- Huang C., Huang R., Jiang T. et al. Laparoscopic and open resection for colorectal cancer: an evaluation of cellular immunity // *BMC gastroenterol.* 2010. Vol. 10. P. 127.
- Iwanaka T., Arkovitz M. S., Arya G., Ziegler M. M. Evaluation of operative stress and peritoneal macrophage function in minimally invasive operations // *J. Am. Coll. Surg.* 1997. Vol. 184. P. 357–363.
- Jacobi C. A., Ordemann J., Zieren H. U. et al. Increased systemic inflammation after laparotomy vs laparoscopy in an animal model of peritonitis // *Arch. Surg.* 1998. Vol. 133. P. 258–262.
- Joris J., Cigarini I., Legrand M. et al. Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy // *Br. J. Anaesth.* 1992. Vol. 69. P. 341–345.
- Kirman I., Poltoratskaia N., Herlyn D., Whelan R. L. Addition of interleukin-12 to GA 733 tumor protein vaccine lead to development of tumor protective immunity despite surgical stress // *Surg. Endosc.* 2003. Vol. 17. P. 1135–1139.
- Kloosterman T., von Blomberg B. M., Borgstein P. et al. Unimpaired immune unction after laparoscopic cholecystectomy // *Surgery.* 1994. Vol. 115. P. 424–428.
- Lacy A. M., Garcia-Valdecasas J. C., Delgado S. et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial // *Lancet.* 2002. Vol. 359. P. 2224–2229.
- Lee S. W., Feingold D. L., Carter J. J. et al. Peritoneal macrophage and blood monocyte functions after open and laparoscopic-assisted cecectomy in rats // *Surg. Endosc.* 2003. Vol. 17. P. 1996–2002.
- Little D., Regan M., Keane R. M., Bouchier-Hayes D. Perioperative immune modulation // *Surgery.* 1993. Vol. 114. P. 87–91.
- Maruszynski M., Pojda Z. Interleukin-6 (IL-6) levels in the monitoring of surgical trauma // *Surg. Endosc.* 1995. Vol. 9. P. 882–885.
- Matsuzaki S., Azuar A. S., Mage G., Canis M. Impact of the surgical peritoneal environment on pre-implanted tumors on a molecular

- level: a syngeneic mouse model // *J. Surg. Res.* 2010. Vol. 162, № 1. P. 79–87.
38. *McMasters K. M., Cheadle W. G.* Regulation of macrophage TNF alpha, IL-1 beta, and Ia (I-A alpha) mRNA expression during peritonitis is site dependent // *J. Surg. Res.* 1993. Vol. 54. P. 426–430.
 39. *Moehrlen U., Schwoebel F., Reichmann E.* et al. Early peritoneal macrophage function after laparoscopic surgery compared with laparotomy in a mouse model // *Surg. Endosc.* 2005. Vol. 19, № 7. P. 958–963.
 40. *Moehrlen U., Ziegler U., Boneberg E.* et al. Impact of carbon dioxide versus air pneumoperitoneum on peritoneal cell migration and cell fate // *Surg. Endosc.* 2006. Vol. 20. P. 1607–1613.
 41. *Nachtsheim R., Dudley B., McNeil P. L., Howdieshell T. R.* The peritoneal cavity is a distinct compartment of angiogenic molecular mediators // *J. Surg. Res.* 2006. Vol. 134, № 1. P. 28–35.
 42. *Okamoto T., Tsuburaya A., Yanoma S.* et al. Inhibition of peritoneal metastasis in an animal gastric cancer model by interferon-gamma and interleukin-2 // *Anticancer. Res.* 2003. Vol. 23. P. 149–153.
 43. *Redmond H. P., Watson R. W., Houghton T.* et al. Immune function in patients undergoing open vs laparoscopic cholecystectomy // *Arch. Surg.* 1994. Vol. 129. P. 1240–1246.
 44. *Sákra L., Lotková H., Kohoutek L., Siller J.* Different impact of the laparoscopic and laparotomic approach on the immune response induced by surgical procedure // *Rozhl. Chir.* 2011 Vol. 90, №6. P. 324–328.
 45. *Sammour T., Kahokehr A., Chan S.* et al. The humoral response after laparoscopic versus open colorectal surgery: a meta-analysis // *J. Surg. Res.* 2010. Vol. 164, №1. P. 28–37.
 46. *Sietses C., Beelen R. H., Meijer S., Cuesta M. A.* Immunologic consequences of laparoscopic surgery: speculation on the causes and clinical implications // *Langenbeck's Arch. Surg.* 1999. Vol. 384. P. 250–258.
 47. *Sietses C., Havenith C. E., Eijssbouts Q. A.* et al. Laparoscopic surgery preserves monocyte-mediated tumor cell killing in contrast to the conventional approach // *Surg. Endosc.* 2000. Vol. 14. P. 456–460.
 48. *Tung P. H. M., Smith C. D.* Laparoscopic insufflation with room air exaggerated interleukin-6 response // *Surg. Endosc.* 1999. Vol. 13. P. 473–475.
 49. *Ure B. M., Niewold T. A., Bax N. M.* et al. Peritoneal, systemic, and distant organ inflammatory responses are reduced by a laparoscopic approach and carbon dioxide versus air // *Surg. Endosc.* 2002. Vol. 16. P. 836–842.
 50. *Valina V. L., Velasco J. M.* The influence of laparoscopy on lymphocyte subpopulations in the surgical patient // *Surg. Endosc.* 1996. Vol. 10. P. 481–484.
 51. *Van der Wal J. B., Jeekel J.* Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma // *Colorectal. Dis.* 2007. Vol. 9 (Suppl. 2). P. 9–13.
 52. *Varga G., Gal I., Roth E.* et al. Inflammatory mediators and surgical trauma regarding laparoscopic access: neutrophil function // *Acta Chir. Hung.* 1997. Vol. 36. P. 368–369.
 53. *Veenhof A. A., Sietses C., von Blomberg B. M.* et al. The surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopic or conventional total mesorectal excision in rectal cancer: a randomized trial // *Int. J. Colorectal. Dis.* 2011. Vol. 26. № 1. P. 53–59.
 54. *Veenhof A. A., Vlug M. S., van der Pas M. H.* et al. Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care: a randomized trial // *Ann. Surg.* 2012. Vol. 255. № 2. P. 216–221.
 55. *Vittimberga F. J. Jr, Foley D. P., Meyers W. C., Callery M. P.* Laparoscopic surgery and the systemic immune response // *Ann. Surg.* 1998. Vol. 227. P. 326–334.
 56. *Wakefield C. H., Carey P. D., Foulds S.* et al. Polymorphonuclear leukocyte activation; an early marker of the postsurgical sepsis response // *Arch. Surg.* 1993. Vol. 128. P. 390–395.
 57. *Watson R. W., Redmond H. P., McCarthy J.* et al. Exposure of the peritoneal cavity to air regulates early inflammatory responses to surgery in a murine model // *Br. J. Surg.* 1995. Vol. 82. P. 1060–1065.
 58. *Whelan R. L., Franklin M., Holubar S. D.* et al. Postoperative cell-mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans // *Surg. Endosc.* 2003. Vol. 17. P. 972–978.
 59. *Wichmann M. W., Huttel T. P., Winter H.* et al. Immunological effects of laparoscopic vs. open colorectal surgery: a prospective clinical study // *Arch. Surg.* 2005. Vol. 140. P. 692–697.
 60. *Wong Y. T., Shah P. C., Birkett D. H., Brams D. M.* Carbon dioxide pneumoperitoneum causes severe peritoneal acidosis, unaltered by heating, humidification, or bicarbonate in a porcine model // *Surg. Endosc.* 2004. Vol. 18. P. 1498–1503.
 61. *Yung S., Chan T. M.* Mesothelial cells // *Perit. Dial. Int.* 2007. Vol. 27 (Suppl. 2). P. S110–S115.

Поступила 29.03.2012

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.132.2-06:616.12-009.72-036.87]-089.86

АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВОМ СТЕНОКАРДИИ ПОСЛЕ РАННЕЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Л. А. Бокерия*, О. А. Коваленко, А. К. Ирасханов, Э. К. Зейналов, А. С. Вищипанов

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» (директор — академик РАН и РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Цель. Анализ результатов и определение факторов риска коронарного шунтирования.

Материал и методы. Ретроспективно изучены результаты лечения 60 больных с рецидивом стенокардии после стентирования коронарных артерий, прооперированных с января 2002 по декабрь 2009 г. Проведено сравнение исследуемой 1-й группы (n=60) с контрольной 2-й группой (n=60) больных после первичного коронарного шунтирования.

* Бокерия Лео Антонович, доктор мед. наук, профессор, академик РАН и РАМН. 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135. E-mail: leoan@heart-house.ru