

Имунен отговор при минимално инвазивни ингвинални херниопластики и колоректални резекции

В. Кьосев¹, Е. Викентиева², Д. Попова², Р. Владимирова², Е. Насева³, В. Мутафчийски¹, К. Василев¹, П. Иванов¹, Г. Григоров¹, Г. Коташев¹, Г. Попиванов¹, В. Христова¹, Д. Пенчев¹, Х. Петров¹

- ¹ Клиника ендоскопска, ендокринна хирургия и колопроктология
- ² Отделение клинична имунология
Военномедицинска академия, София
- ³ Факултет по обществено здраве,
Медицински университет– София

V. Kyosev¹, E. Vikentieva², D. Popova², R. Vladimirova², E. Naseva³, V. Mutafchiyski¹, K. Vasilev¹, P. Ivanov¹, G. Grigorov¹, G. Kotashev¹, G. Popivanov¹, V. Hristova¹, D. Penchev¹, H. Petrov¹

- ¹ Clinic of Endoscopic, Endocrine surgery and Coloproctology
Military Medical Academy– Sofia
- ² Section of Clinical Immunology
Military Medical Academy– Sofia
- ³ Faculty of Public Health, Medical University– Sofia

Immune response after minimally invasive inguinal hernia repair and colorectal resections

РЕЗЮМЕ

ВЪВЕДЕНИЕ: През последното десетилетие минимално инвазивната хирургия е неразделна част от общохирургичната практика. Нейни предимства пред отворената хирургия са по-малката тъканна травма и по-малки нарушения в имунните функции на хирургичните пациенти. Развитието на колоректалния карцином е процес на взаимодействие пациент – тумор, който се осъществява чрез имунологични клетъчни и молекулни фактори. В нашето проучване сравняваме имунологичните промени след минимално инвазивна хирургия при пациенти с ингвинални хернии (H-пациенти) и пациенти с колоректален карцином (CRK-пациенти).

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: Проучването включва 18 пациенти от мъжки пол на които е извършена минимално инвазивна ингвинална херниопластика (H-пациенти) и 29 пациенти с колоректален карцином на които е извършена минимално инвазивна колоректална резекция (CRK-пациенти). Средната възраст на пациентите в H-групата е 52,4 години (18–73), а на CRK-пациентите е 65,38 години (49–86). Кръвните серуми за лабораторен анализ са вземани трикратно в последователност: 2 ч. преди операцията, 24 часа и 7 дни следоперативно. Изследвани са: пълна кръвна картина и маркерите на възпалението (C-реактивен протеин, СУЕ, фибриноген). Флоуцитометрично са изследвани лимфоцитните популации T- (CD3+), B- (CD19+) и NK-клетки, както и активирането на левкоцитите според експресията на HLA-DR, CD38, CD279, CD163. Статистическата обработка на резултатите е направена с програмния пакет SPSSv21.

РЕЗУЛТАТИ: На 24 ч. след операцията се наблюдават сигнификантно по-високи стойности на маркерите на възпалението (C-реактивен протеин, СУЕ и Фибриноген), гликопротеина YKL-40 в CRK-групата и по-ниски на общия белтък и албумина.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Over the past decade minimally invasive surgery has become integral to general surgical practice, with the advantages over open operation of less surgical trauma and so cause less disturbance of immune function. Colorectal cancer progression is a complex process involving host-tumor interactions through multiple molecular and cellular factors of the host immunity. This study compared immunological changes after minimally invasive surgery in patients with inguinal hernias (H-patients) and patients with colorectal cancer (CRK-patients).

MATERIAL AND METHODS: Study included eighteen male patients who underwent minimally invasive hernia repair (H-patients) and 29 patients who underwent minimally invasive colorectal resections (CRK-patients). The mean age of H-group was 52.4 years (18-73) and CRK-group was with a mean age of 65.38 years (49-86). Blood tests were performed 24 hours prior to surgery, 24 hours and 7 days after surgery. Analysis included full blood count and markers of inflammation (CRP, ESR, Fibrinogen). T- (CD3+), B- (CD19+) and NK-cell lymphocyte populations were studied by means of flow cytometry, as well as activation of leucocytes, according to the expression of HLA-DR, CD38, CD279, CD163. All data were analyzed using SPSS version 21.

RESULTS: At 24 hours after surgery there were significant increase in markers of inflammation (CRP, ESR, Fibrinogen), YKL-40 levels and decreased total protein and albumin in CRK-group compared with H-group. Erythrocytes, hematocrit, hemoglobin levels, lymphocytes and NKT-cells were significant decrease in CRK-group and increased NK-cells and Gr index CD64 at first postoperative day. Activated T-lymphocytes (CD3+), B-lymphocytes (CD19+) and %CD38 in CD19 were significant decrease in CRK-group compared with H-group at first postoperative day. This ratio maintained at 7 days after

Сигнификантно по-ниски са стойностите на еритроцитите, хемоглобина хематокритана, лимфоцитите и НКТ-клетките в КРК-групата и по-високи на НК-клетките и G_r индекс в CD64 на първи следоперативен ден (1СОД). Активираните Т-лимфоцити (CD3+), В-лимфоцитите (CD19+) и %CD38 в CD19 са сигнификантно понижени при КРК-група в сравнение с Н-групата на 1СОД. Тези разлики в стойностите на изследваните параметри между двете групи се наблюдават и на седми следоперативен ден (7СОД)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Следоперативните стойности на изследваните имунологични и лабораторни показатели са запазени в по-голяма степен при Н-пациентите.

Ключови думи: Минимално инвазивна хирургия, колоректален карцином, имунен отговор.

ВЪВЕДЕНИЕ

През последното десетилетие минимално инвазивната хирургия е неразделна част от общохирургичната практика. Нейни предимства пред отворената хирургия са по-малката тъканна травма и по-леки нарушения в имунните функции на хирургичните пациенти (1). В частност, минимално инвазивната колоректална хирургия се характеризира с клинични предимства изразяващи се в намалена заболеваемост, следоперативна болка, ранно възстановяване и скъсен болничен престой (2-6). Развитието на колоректалния карцином е процес на взаимодействие пациент – тумор, който се осъществява чрез имунологични клетъчни и молекулни фактори. Колоректалния карцином подтиска имунните функции на организма системно и локално – около самият тумор, синтезирайки имunosупресивни молекули чрез трансформиране на растежния фактор β и растворимия Fas лиганд (7-11). Синтезираният от туморните клетки ензим индоламин-2,3-диоксигеназа медира инхибицията на Т-клетъчната активност на КРК-пациентите (12-13).

Системният имunosупресивен ефект на колоректалния карцином се изразява с високи серумни нива на активираните гранулоцити и миелоидни клетки, които подтискат тумор-специфичните Т-клетки на КРК-пациентите.(14-17).

Целта на нашето проучване е да определим влиянието на неопластичното заболяване на дебелото черво и ректума върху имунния отговор при пациенти с колоректален карцином оперирани чрез минимално

surgery.

CONCLUSIONS: Postoperative immune and blood parameters under investigation, are better preserved in H-patients.

Keywords: Minimally invasive surgery, colorectal cancer, immune response.

инвазивен достъп. Като контролна група използваме 18 оперирани пациенти по повод на ингвинални хернии (зdravi – липсва колоректален карцином). Тази цел постигаме посредством сравнение на средните стойности на лабораторни и имунологични показатели при пациенти подложени на минимално инвазивни ингвинални херниопластики (Н-пациенти) и пациенти подложени на минимално инвазивни колоректални резекции по повод на карцином (КРК-пациенти).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването включва 18 пациенти от мъжки пол на които е извършена минимално инвазивна ингвинална херниопластика (Н-пациенти). Н-пациентите разглеждаме като здрави контроли подложени на оперативна интервенция. На Таблица 1. сме представили демографската и клинична характеристика на Н-групата. Повечето от пациентите са с местоживеене в гр. София, което се обяснява с факта, че в страната има медицински центрове където се осъществява тази операция от обучени хирурзи и все по-малко хора идват в София от провинцията да търсят помощ за проблема си. Очаквано повечето от Н-пациентите са оперирани по повод на двустранни ингвинални хернии, където минимално инвазивния подход е с доказани предимства пред конвенционалната херниопластика.

На 11 пациенти от Н-групата е извършена TAPP- , а на 7 пациенти TEP-процедура.

Втората група са КРК-пациентите, те са 29 на брой, на Таблица 2. сме представили демографската харак-

Таблица 1. Демографска и клинична характеристика на Н-пациентите.

Н-пациенти	Възраст средна/ години	Место живеене София/ страната	Едностранна бр. %	Двустранна бр. %	Леви бр. %	Десни бр. %	Рецидиви бр. %
n=18	52,44 (18-73)	13/5	7 38,9%	11 61,1%	2 11%	5 28%	1 5,5%

теристика на групата. Повечето от пациентите с коло-ректален карцином избрали минимално инвазивната резекция са от страната, поради факта, че все още техниката не се прилага рутинно в местата иевън София. Около 70% от КРК-пациентите са с локализация на патологичния процес по дължината на левия колон и ректума, което съответства на честотата на заболяването в редица развити страни (Табл 3). Над 70% от КРК-пациентите се подлагат на оперативно лечение в Т3-стадии (класифицирани по TNM), което е показателно за пропуски в диагностиката и организацията на доболничната медицинска помощ (Табл. 4).

Предоперативната подготовка на КРК-групата включваше: подробна анамнеза, изучаване на хранителните навици, кръвна картина и биохимия, рентген на бял дроб, ехография на корема, дигитално ректално изследване, ректоскопия/колоноскопия с биопсия, гинекологичен преглед (за жените), компютърна томография на корем и малък таз. При Н-групата се ограничаваше до лабораторния минимум при повечето пациенти.

Лабораторните параметри са проследявани трикратно – предоперативно (ПОД), на първия и седмия следоперативен ден (съответно 1 СОД и 7 СОД). Като възпалителни маркери са измервани серумните нива на С-реактивния протеин (СРП), скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ), фибриногена, тоталния протеин, албумина и гликопротеина YKL-40. Отчитани са и промените свързани с кръвните клетки: еритроцити, хемоглобин, хематокрит, левкоцити и диференциална кръвна картина.

По отношение на имунния отговор, флоуцитометрично (FACSCanto II – Becton Dickinson) са определени параметри свързани с вродения и специфичен имунен отговор (Табл. 5).

Резултатите са обработени статистически и са графично онагледени със статистически пакет IBM SPSS Statistics v.21. Използвани са непараметрични методи на анализ, тъй като 68% от предоперативните групи данни се различават по разпределение от Гаусовото (тест на Колмогоров-Смирнов). Медианните стой-

Таблица 2. Демографска характеристика на КРК-групата.

ПОКАЗАТЕЛ	КРК-пациенти
Пол мъже/жени съотношение	18/11 1,63/1
Възраст средна/години	65,38/(49-86)
Body mass index (BMI)	22,8/(14,4-31,3)
Местоживеене София/страната	7/22 1/3,14

Таблица 4. Т-стадии на патологичния процес.

Т-стадии	T1	T2	T3	T4
КРК – пациенти n= 29	0	8 27,6%	17 58,6%	4 13,8%

Таблица 5. Изследвани клетъчни параметри на имунния отговор.

Вроден имунен отговор	Специфичен имунен отговор
Моноцити (CD14+) • % CD64 в CD14 • % CD163 в CD14 • % HLA-DR в CD14	Т-лимфоцити (CD3+) • % HLA-DR в CD3 • % CD38 в CD3 • CD279 в CD3
Неутрофилни гранулоцити • % CD64 в гранулоцитите • % CD163 в гранулоцитите • % HLA-DR в гранулоцитите	В-лимфоцити (CD19+) • % CD38 в CD19 • % HLA-DR в CD19
NK-клетки (CD3- CD16/CD56+) • % HLA-DR в NK-клетките	
NKT-клетки (CD3+ CD16/CD56+)	

Таблица 3. Локализация на патологичния процес по дължината на колона и ректума.

Локализация	Десен колон	Трансверзум	Ляв колон	Сигма	Сигма – ректум	Ректум
КРК– пациенти n = 29	8 27,6%	1 3,5%	2 6,9%	4 13,8%	6 20,6%	8 27,6%

ности използвахме като мярка на централна тенденция, с персентили 5 (P5) и 95 (P95) като показатели за разсейване на данните. За сравнение между групите е използван тестът на Mann-Whitney за независими извадки или свързани данни. За ниво на статистическа значимост се приема $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ:

Сравнявайки средните предоперативни (ПОД) стойности на маркерите на възпалението между двете групи пациенти (Н- / КРК-) статистически разлики се наблюдават при всички шест показателя. Пациентите с колоректален карцином са с по-високи стойности на С-рективен протеин ($P < 0,001$), СУЕ ($P < 0,001$), фибриноген ($P < 0,001$) и гликопротеин YKL-40 ($P < 0,001$). С изключение на стойностите на YKL-40 и фибриногена при КРК-пациентите останалите показатели са в референтни граници и при двете групи.

Пациентите с хернии (Н-) имат сигнификантно по-високи предоперативни стойности на общия белтък ($P = 0,003$) и албумина ($P = 0,002$) в сравнение с КРК-пациентите. Двата показателя са в референтни граници и при двете групи пациенти.

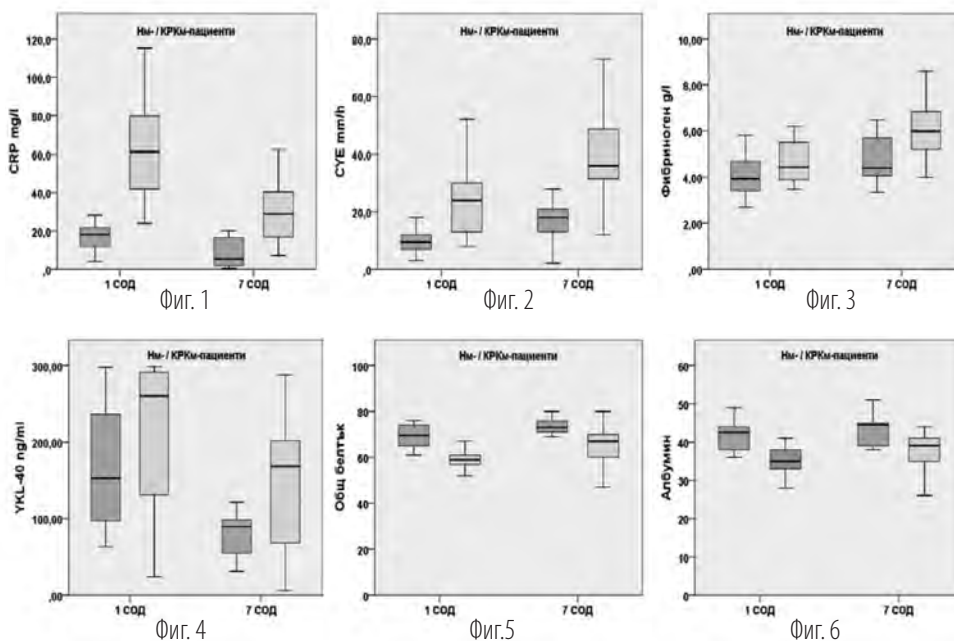
Предоперативните средни стойности на кръвните клетки се преставят със сигнификантно по-ниски стойности на еритроцитите ($P = 0,003$), хемоглобина ($P < 0,001$), хематокрита ($P < 0,001$), и лимфоцитите ($P = 0,003$) при пациентите с колоректален карцином

(КРК-) в сравнение с Н-пациентите. Въпреки сигнификантните разлики, посочените резултати и при двете групи са в референтни граници.

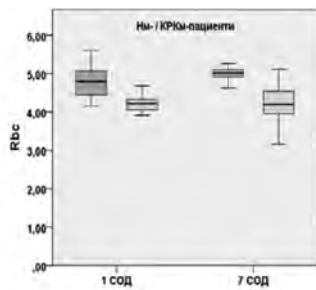
От клетките участващи във вродения имунен отговор предоперативните стойности на %CD64 в гранулоцитите ($P = 0,042$) и Gr индекс CD64 ($P = 0,008$) са сигнификантно по-високи при КРК-пациентите в сравнение с Н-пациентите.

Сигнификантни разлики в предоперативните стойности на клетки участващи в специфичния имунен отговор се наблюдават при Т-лимфоцитите (CD3+) ($P < 0,001$) и В-лимфоцитите (CD19+) ($P = 0,021$) като абсолютен брой, които са по-високи при Н-пациентите сравнени с КРК-пациентите.

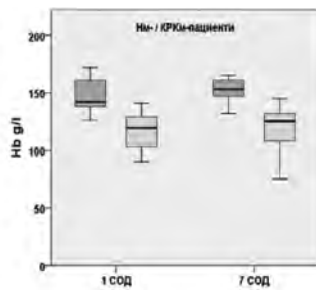
На 1 СОД стойностите на маркерите на възпалението между двете групи пациенти (Н- / КРК-) запазват тенденцията от предоперативните резултати. Пациентите с колоректален карцином са с по-високи средни стойности на С-рективен протеин ($P < 0,001$), СУЕ ($P < 0,001$), фибриноген ($P = 0,028$) и гликопротеин YKL-40 ($P = 0,05$) (Фиг. 1; 2; 3; 4). Общия белтък ($P < 0,001$) и албумина ($P < 0,001$) при пациентите с хернии (Н-) са с по-високи стойности в сравнение с КРК-пациентите (Фиг. 5; 6). Разгледаните показатели на 7 СОД при Н-пациентите възстановяват предоперативните нива (референтни граници), докато при КРК-пациентите остават трайно завишени С-рективен протеин ($P < 0,001$), СУЕ ($P < 0,001$), фибриноген ($P = 0,001$) и гликопротеин



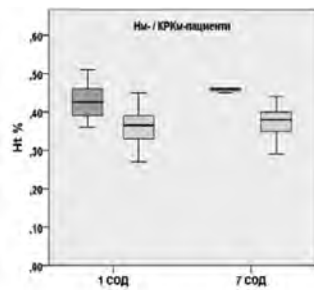
Значими разлики в средните стойности на маркерите на възпалението между Н- и КРК-пациентите на 1СОД и7СОД.



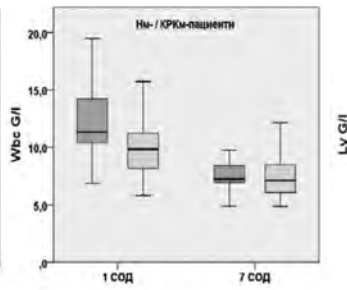
Фиг. 7



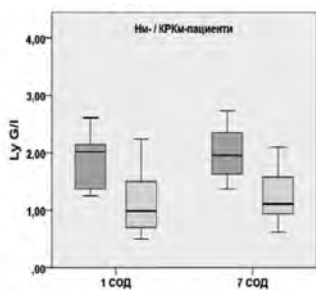
Фиг.8



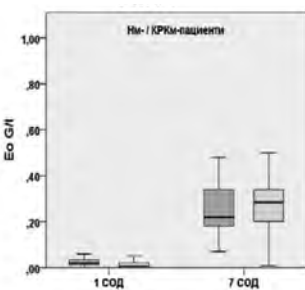
Фиг.9



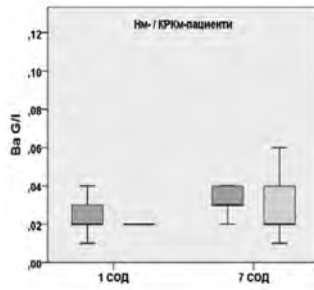
Фиг. 10



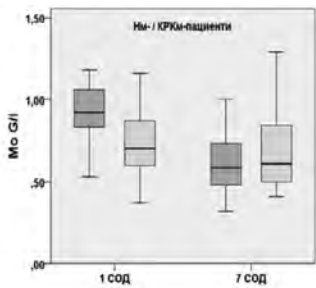
Фиг. 11



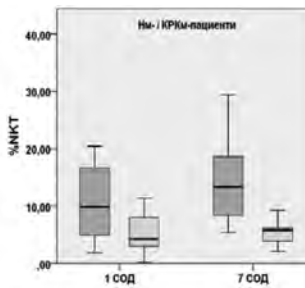
Фиг.12



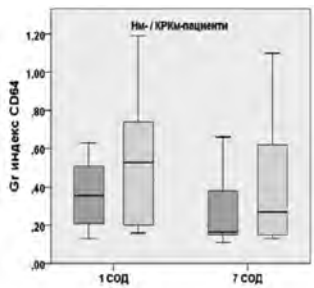
Фиг. 13



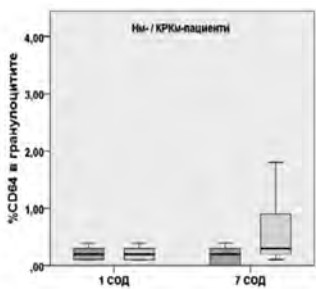
Фиг. 14



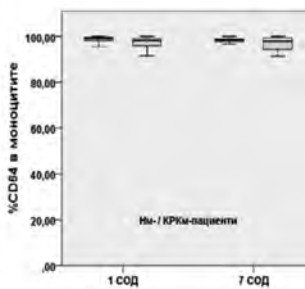
Фиг. 15



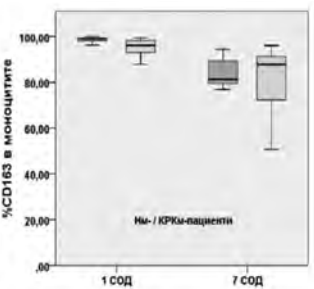
Фиг. 16



Фиг. 17



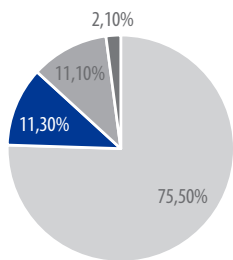
Фиг. 18



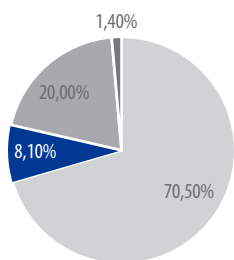
Фиг. 19

Значими разлики в средните стойности на кръвните клетки между Н- и КРК-пациентите на 1СОД и 7СОД

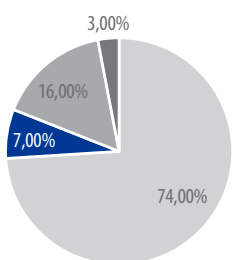
Значими разлики в средните стойности на клетките участващи във вродения имунен отговор между Н- и КРК-пациентите на 1СОД и 7СОД.



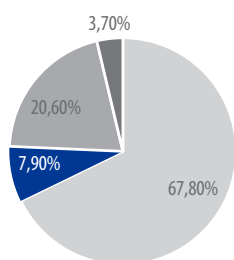
Фиг. 20 Нм пациенти/1СОД



Фиг. 21 КРКм пациенти/1СОД

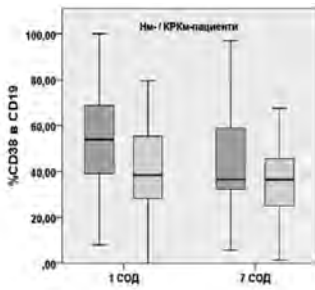


Фиг. 22 Нм пациенти/7СОД



Фиг. 23 КРКм пациенти/7СОД

■ % CD3+
■ % CD19+
■ % NK
■ Други



Фиг. 24

Значими разлики в средните стойности на клетките участващи в специфичния имуnen отговор между Н- и КРК-пациентите на 1СОД и 7СОД.

УКЛ-40 ($P=0,034$) и понижени общ белтък ($P<0,001$) и албумин ($P<0,001$), вече в референтни граници.

Сравнявайки средните стойности на кръвните клетки от 1 СОД на Н-пациентите с КРК-пациентите се наблюдават сигнификантно по-високи стойности на еритроцитите, хемоглобина и хематокрита в Н-групата ($P<0,001$; $P<0,001$; $P<0,001$). Посочените показатели и при двете групи са в референтни граници, като при КРК-пациентите са на долна граница. Същата зависимост се запазва и на 7 СОД, като стойностите и на трите показатели в двете групи са с по-високи серумни нива спрямо 1 СОД (Фиг. 7; 8; 9). Левкоцитите на 1 СОД са сигнификантно по-високи при Н-групата в сравнение с КРК-групата ($P=0,042$). На 7 СОД не се установяват различия между тях по този показател (Фиг. 10). Лимфоцитният брой е нисък, под референтната граница и при двете подгрупи на 1 СОД, със сигнификантно по-високи стойности при Н-пациентите ($P<0,001$). На 7 СОД лимфоцитният брой нараства и при двете подгрупи, разликата се запазва, като при Н-групата вече е в референтни стойности (Фиг. 11). Еозинофилите на 1 СОД са сигнификантно по-високи при Н-пациентите ($P=0,039$), без статистическа разлика между двете подгрупи (Н- / КРК-) на 7 СОД (Фиг. 12). Противоположно то се наблюдава при базофилите, където стойностите им при Н-групата на 7 СОД са по-високи от КРК-подгрупата ($P=0,029$), при липса на статистическа разлика по този показател на 1 СОД (Фиг. 13).

При клетките участващи във вродения имуnen отговор на 1 СОД, между Н- и КРК-пациентите значими разлики се наблюдаваме при: моноцитите, НК-клетките като процент и G γ индекс CD64, които са сигнификантно по-високи при КРК-групата ($P=0,015$; $P=0,034$ и $P=0,047$). От тях само , %NK-клетките на пациентите оперирани с колоректален рак са със стойности над референтните (Фиг. 20; 21). На 7СОД моноцитите са без сигнификантна разлика между двете групи (Фиг.

14), при %NK-клетките се запазва същата тенденция между Н- и КРК-групите (Фиг. 22; 23). Стойностите на G γ индекс CD64 се понижават и при двете групи с разлика близка до тази на 1 СОД ($P=0,041$) (Фиг. 16).

Сигнификантно по-високи стойности в Н-групата сравнени с КРК-групата на 1 СОД са %NKT-клетките, %CD64 в моноцитите и %CD163 в моноцитите ($P=0,036$; $P=0,008$ и $P=0,005$). На 7 СОД средните стойности на %NKT-клетките и при двете групи нарастват с разлика ($P=0,011$), като при Н-пациентите са над горна референтна граница (Фиг. 15). При това изследване експресията на %CD64 и %CD163 в моноцитите не показва сигнификантна разлика между Н- и КРК-пациентите (Фиг. 18; 19). На 7 СОД експресията на %CD64 в гранулоцитите е с по-високи средни стойности при КРК-пациентите ($P=0,027$), при липса на сигнификантна разлика между двете групи на 1 СОД (Фиг. 17).

Регистрираните пет показателя от групата на клетките участващи в специфичния имуnen отговор на 1 СОД всички са със сигнификантно по-високи стойности при Н-групата спрямо КРК-групата, съответно Т- и В-лимфоцити (CD3+, CD19+) като процент и абсолютен брой ($P=0,033$; $P=0,001$; $P=0,028$ и $P<0,001$), активирани В-лимфоцити и %CD38 в CD19 ($P=0,031$). От тези показатели само CD3+ и CD19+ като абсолютен брой в КРК-групата са със стойности под референтните граници (Фиг. 20; 21). На 7 СОД %CD19+ и %CD38 в CD19 са без сигнификантна разлика между двете групи. Останалите показатели запазват тенденция за по-високи стойности при Н-пациентите, а именно %CD3+, CD3+ и CD19+ като абсолютен брой ($P=0,043$; $P<0,001$; $P=0,02$), единствено CD19+ като абсолютен брой е със нива по-ниски от референтните (Фиг. 22; 23; 24).

ОБСЪЖДАНЕ

Колоректалният карцином представлява туморна маса съставена от клетъчни колонии с разнороден потенциал за растеж и метастазиране (18). Често в практиката пациенти, класифицирани с еднакъв клиничен и хистологичен стадий на колоректалния карцином, показват различно поведение на туморния растеж (19). По време на своята пролиферация туморните клетки увреждат екстрацелуларния матрикс на тъканите, стимулират ангиогенезата и локалното възпаление чрез активиране на стромалните клетки.

От представените резултати е видно, че провъзпа-

лителната фаза на следоперативния имунен отговор е изразена непосредствено след оперативната намеса (1 СОД), като в нея участват провъзпалителните серумни маркери като фибриноген, СУЕ, С-реактивен протеин, общ белтък, албумин при пациентите с ингвинални хернии и фибриноген, С-реактивен протеин, СУЕ и гликопротеина YKL-40 при болните с КРК, заедно с гранулоцитното активиране. В група на КРК-пациентите, се наблюдава спад в стойностите на еритроцитите, хемоглобинът и хематокритът на 1 СОД, които остават без значителна промяна и на 7 СОД. В ранния следоперативен период и при двете групи се променя реактивността на клетките участващи във вродения имунен отговор – гранулоцити и моноцити, по-отчетливо при КРК-пациентите. Тези резултати подкрепят литературните данни в тази насока (20). Активирането на гранулоцитите от оперативния стрес, оценено чрез експресията на FcgRI (CD64), настъпва с максимум на 1 СОД и показва тенденция към възстановяване на 7 СОД. Гранулоцитните индекси за CD64 експресия показват права зависимост с ранно повишения антиген CD163 (1 СОД) и обратна зависимост със следоперативната HLA-DR експресия при гранулоцитите на пациентите с ингвинални хернии.

По отношение на моноцитите, гранулоцитните индекси за CD64 експресия показват права зависимост със CD64 върху моноцитите и моноцитния индекс при КРК-пациентите в следоперативния период. Това отразява намаления капацитет на моноцитите при тези пациенти да представят антигени – една от съществените им функционални характеристики. Регистрираните променени следоперативно във функциите на моноцитите и гранулоцитите при КРК-пациентите са потвърждение за начина по който неопластичното заболяване на колона и ректума променя имунния отговор при тези пациенти (20). При Н-пациентите се наблюдава нарастване на гранулоцитната активация и експресията на CD163 в моноцитите на 1 СОД за разлика от КРК-пациентите, което можем да си обясним със съхранените в значителна степен функции и елиминирани на клетъчни разпадни продукти от проведената оперативна интервенция.

Клетките на специфичния имунен отговор – лимфоцитите – се включват постъпателно в следоперативните промени. Заедно с гранулоцитното активиране, предоперативно и на 1 СОД при КРК-пациентите намаляват активираните Т-лимфоцити (CD3+), за разлика от Н-пациентите където промените са незначителни, тази

тенденция се запазва и на 7 СОД. При Н-пациентите – на 7 СОД се увеличава делът на NK- и NKT-клетките в периферната кръв спрямо 1 СОД. Причина за това увеличение е най-вероятно е участието им в по-малкото следоперативно възпалителното огнище. Минимално инвазивните ингвинални херниопластики протичат в по-малък оперативен обем и с по-малка тъканна тръма за разлика от минимално инвазивните колоректални резекции, където пациентите са с понижени лабораторни и имунологични показатели още предоперативно. По същия начин на 1 СОД расте относителният дял (процент) и абсолютният брой на В-лимфоцитите (CD19+) при Н-пациентите и на 7 СОД се нормализират, за разлика от КРК-пациентите, където В-лимфоцитите запазват ниски стойности на 1 и 7 СОД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Минимално инвазивните ингвинални херниопластики протичат с по-малка тъканна увреда, хирургичен метаболитен стрес и имunosупресивен отговор в следоперативния период за разлика от минимално инвазивните колоректални резекции при пациенти с колоректален карцином. Доказателство за това са запазените в по-голяма степен следоперативни стойности на изследваните имунологични и лабораторни показатели при Н-пациентите, за разлика от КРК-пациентите. Регистрираните промени на 1 СОД и при двете групи пациенти в стойностите на кръвните показатели, маркерите на възпалението, клетките участващи във вродения и специфичен имунитет са по-слабо изразени при Н-пациентите и се възстановяват на 7 СОД – показател за възстановяване на имунната функция на организма. При КРК-пациентите, промените в изследваните показатели персистират и на 7 СОД, което се дължи както на по-голямата по оперативен обем минимално инвазивна интервенция за разлика от ингвиналната херниопластика, така и на имунологичните възможности на КРК-пациентите, повлияни от въздействието на неопластичното заболяване. Подкрепя на това твърдение са и промените в предоперативните стойности на изследваните показатели при КРК-пациентите. Проследяването на тези показатели при КРК-пациентите пред- и следоперативно информира за опасността от развитие на системен възпалителен отговор (SIRS) и други усложнения при тези пациенти, както и дава възможност за ранното им терапевтично повлияване.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Ivanov P. Laparoscopic colorectal resections at malignant and benignant diseases of colon and rectum. PhD Theses. Sofia. 2014. (in Bulgarian).
2. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS (1991) Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1:144–150
3. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, Visa J (2002) Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 359:2224–2229
4. Nelson H, Sargent DJ, Wieand S, Fleshman J, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW, Hellinger M, Flanagan R, Peters W, Ota D (2004) A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 350:2050–2059
5. The Colon cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (2005) Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 6:477–484
6. Basse L, Jakobsen DH, Billesbolle P, Werner M, Kehlet H (2000) A clinical pathway to accelerated recovery after colonic resection. *Ann Surg* 232:51–57
7. Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu Rev Immunol* 2007;25:267-96.
8. Teicher BA. Transforming growth factor-beta and the immune response to malignant disease. *Clin Cancer Res* 2007; 13:6247-51.
9. Houston A, Bennett MW, O'Sullivan GC, Shanahan F, O'Connell J. Fas ligand mediates immune privilege and not inflammation in human colon cancer, irrespective of TGF-beta expression. *Br J Cancer* 2003;89:1345-51.
10. Uyttenhove C, Pilotte L, Théate I, et al. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med* 2003;9:1269-74.
11. Muller AJ, Prendergast GC. Indoleamine 2,3-dioxygenase in immune suppression and cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7:31-40.
12. Munn DH, Zhou M, Attwood JT, et al. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science* 1998;281:1191-3.
13. Munn DH, Sharma MD, Lee JR, et al. Potential regulatory function of human
14. dendritic cells expressing indoleamine 2,3-dioxygenase. *Science* 2002;297:1867- 70.
15. Fecci PE, Mitchell DA, Whitesides JF, et al. Increased regulatory T-cell fraction amidst a diminished CD4 compartment explains cellular immune defects in patients with malignant glioma. *Cancer Res* 2006;66:3294-302.
16. Schmielau J, Finn OJ. Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of t-cell function in advanced cancer patients. *Cancer Res* 2001;61:4756-60.
17. Nagaraj S, Gabrilovich DI. Myeloidderived suppressor cells. *Adv Exp Med Biol* 2007;601:213-23.
18. Kusmartsev S, Nagaraj S, Gabrilovich DI. Tumor-associated CD8+ T cell tolerance induced by bone marrow-derived immature myeloid cells. *J Immunol* 2005;175:4583-92.
19. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61:759-767.
20. Flyger HL, Larsen JK, Nielsen HJ, Christensen IJ. DNA ploidy in colorectal cancer, heterogeneity within and between tumors and relation to survival. *Cytometry*. 1999;38:293-300.
21. Jonsson CA, Stenberg A, Hollman Frisman G. The lived experience of the early postoperative period after colorectal cancer surgery. *Eur J Cancer Care*. 2011; 20 (2): 248-256.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Васил Кьосев
Военномедицинска академия– София
Катедра Хирургия
Клиника Ендоскопска, ендокринна хирургия и колопроктология
Бул. "Г. Софийски" 3
София 1606
Тел. +359 29225487
e-mail: dr_kyosev@abv.bg

Corresponding author:

Dr. Vasil Kyosev, MD
Military Medical Academy of Sofia
Department of Surgery
Clinic of Endoscopic and endocrine surgery and coloproctology
3 "Georgi Sofiiski" blvd.
Sofia 1606, Bulgaria
Tel. +359 29225487
e-mail: dr_kyosev@abv.bg