

Изменение иммунитета при хирургических вмешательствах

Р. М. Хаитов. Б. В. Пинегии

Государственный Научный Центр - Институт иммунологии Минздрава России, (Директор – академик РАМН Р.М. Хаитов). Москва

Immunity Alterations in Surgical Interventions

R. M. Khaitov. B. V. Pineghin

State Research Centre - Russian Health Ministry Institute of Immunology, (Director-Academician RAMSci R.M. Khaitov), Moscow

Введение.

Как известно, иммунодефициты делятся на врожденные и приобретенные. Приобретенный или вторичный иммунодефицит - это такое нарушение иммунной системы, которое развивается в постнатальном периоде жизни и возникает в результате воздействия на организм какого-то повреждающего иммунитет фактора. Наиболее частым проявлением иммунодефицитного состояния является наблюдаемая у пациента способность часто заболеть инфекционными болезнями [8]. Классическими примерами факторов, вызывающих вторичные иммунодефициты, являются ионизирующая радиация, цитостатические агенты, плохое питание, стрессорные воздействия и т.д. Иммунодефицитное состояние, выраженное в той или иной степени, вызывает также практически любая хирургическая операция.

В настоящем обзоре поставлена задача проанализировать данные литературы об особенностях иммунитета при хирургических операциях. В соответствии с этой задачей в обзоре будут рассмотрены следующие вопросы:

- влияние хирургической операции на иммунитет;
- основные компоненты операционного вмешательства, оказывающие влияние на иммунитет;

Влияние хирургической операции на иммунитет

Уже в 60-70-е годы нашего столетия было твердо установлено, что вне зависимости от исходного общего состояния больного и уровня его иммунореактивности сама по себе хирургическая операция оказывает неблагоприятный эффект на иммунную систему и вызывает развитие иммунодефицита, главным проявлением которого являются инфекционные послеоперационные осложнения [7, 38, 39, 61].

Практически при всех при хирургических операциях страдают все основные компоненты иммунной системы:

- фагоцитоз;
- гуморальный иммунитет;
- клеточный иммунитет.

В фагоцитарной системе иммунитета под влиянием оперативного вмешательства наблюдаются как количественные, так и качественные изменения [1-3, 8, 56]. Количественные изменения заключаются в понижении числа основных фагоцитирующих клеток: нейтрофилов и моноцитов. Качественные изменения заключаются в понижении способности фагоцитов захватывать, убивать и переваривать микроорганизмы. Понижение перечисленных функциональных свойств фагоцитов, по крайней мере, частично связано с подавлением у них способности образовывать активные формы кислорода: супероксидный анион, гидроксильный радикал, синглетный кислород и др., играющие исключительно важную роль в кислородозависимом киллинге микроорганизмов [1]. Важно отметить, что при проведении операции в большей степени страдает та популяция фагоцитарных клеток, которая ближе всего расположена к месту вмешательства. Так, при операциях на легких больше всего понижается функциональная активность альвеолярных макрофагов [2].

Клеткам моноцитарно-макрофагальной системы отводится важная роль в индукции как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. Хирургическая операция нарушает эту функцию моноцитов/макрофагов: на 2-й и 7-й дни после операции наступает существенное уменьшение экспрессии HLA-DR и HLA-DQ антигенов на этих клетках [55], следствием чего является пониженная способность организма развивать специфический иммунный ответ.

Изменения гуморального иммунитета заключаются в понижении уровня всех классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM), особенно главного компонента гуморального иммунитета, очень важного в борьбе с инфекционными агентами - IgG [53, 63]. Некоторые авторы отметили появление в сыворотке крови после операции нового белка кислой природы, обладающего иммуносупрессивными свойствами. Появление этого белка четко коррелирует с падением уровня IgG [43].

В клеточном иммунитете под влиянием оперативного вмешательства также наблюдаются количественные и качественные изменения. Прежде всего под влиянием этого воздействия падает общее число лимфоцитов и уменьшается уровень Т-лимфоцитов с сохранением соотношения между двумя основными субпопуляциями: Т-хелперами и Т-супрессорами, причем сходные результаты были получены при анализе иммунного статуса как в эксперименте, так и в клинике [14, 53, 55]. Так, например, после резекции 80% тонкой кишки у крыс происходит резкое понижение общей популяции Т(СD3)-лимфоцитов, Т(СD4)-хелперов, Т(СD8)-супрессоров и В-лимфоцитов как в периферической крови, так и в селезенке и в мезентериальном лимфатическом узле [14].

Следует отметить, что в любом правиле существуют и исключения: некоторые авторы отмечали повышение Т-клеток после хирургической операции. Так, после нефроуретроэктомии у раковых больных наблюдается повышение уровня Т-лимфоцитов [43]. После операции понижается функциональная активность Т-лимфоцитов. Это сравнительно легко установить с помощью специальных кожных Т-тестов, являющихся проявлением гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и наилучшим образом отражающих общую функциональную активность этой популяции лимфоцитов. Оказалось, что уже на 1-й день после большого оперативного вмешательства на брюшной полости способности Т-клеток экспрессировать ГЗТ резко падает и сохраняется на низком уровне до 9-го дня [29]. Понижение функциональной активности Т-клеток после операции проявляется и в пониженной способности

этих клеток давать пролиферативный ответ на Т-митогены и в способности синтезировать некоторые цитокины [64]. Так, происходит существенное понижение способности Т-клеток продуцировать один из центральных цитокинов иммунной системы - ИЛ-2 [37]. Одной из причин этого понижения является появление в сыворотке крови растворимого рецептора для ИЛ-2 (ИЛ-2Р), который является одним из сильных ингибиторов ИЛ-2. Последний появляется в сыворотке крови больных на 1-й день и достигает пика на 3-й день после операции. К этому сроку наблюдается и максимальное падение способности лимфоцитов периферической крови оперированных больных продуцировать ИЛ-2. Степень и продолжительность этого понижения зависит от длительности операции, размеров операционной раны и переливания аллогенной крови [21, 37]. Одной из причин появления ИЛ-2Р может быть наблюдаемое при некоторых операциях увеличение в периферической крови оперированных больных количества активированных Т-лимфоцитов, характеризующихся наличием на поверхностной мембране активационных маркеров: антигенов HLA-DR и рецептора для ИЛ-2 [43]. Это повышение можно, вероятно, рассматривать как ответ организма на тот воспалительный процесс, который в той или иной степени всегда развивается после оперативного вмешательства. В результате сбрасывания (шеддинга) ИЛ-2Р с поверхности активированных Т-лимфоцитов он появляется в повышенных количествах в крови и оказывает отрицательное влияние на Т-лимфоциты.

Как правило, максимум иммунодепрессии практически по всем параметрам иммунной системы наблюдается на 2-й день после операции и в зависимости от характера этой операции и исходного состояния больного ее длительность колеблется от 7 до 28 дней [39, 42, 54].

В настоящее время становятся ясными некоторые основные причины развития иммунодефицитных состояний после оперативного вмешательства. Одной из таких причин является нарушение в организме под влиянием операции иммунорегуляторных процессов,

осуществляемых с помощью ТН1- и ТН2-хелперов. Как ранее отмечалось, первые синтезируют цитокины, стимулирующие клеточный иммунитет (γ -интерферон, ТНФ- α , ИЛ-1 β и др.), вторые синтезируют цитокины, стимулирующие гуморальный иммунитет (ИЛ-4, ИЛ-10, ТРФ и др.). Цитокины, синтезируемые ТН1-клетками, ингибируют функцию ТН2-клеток, и наоборот γ -интерферон, ТНФ- α и ИЛ-1 β , а также ИЛ-12, продуцируемый макрофагами, являются мощными активаторами Т-лимфоцитов и клеток фагоцитарной системы (как нейтрофилов, так и моноцитов/макрофагов). Их антагонистами являются ИЛ-4, ИЛ-10 и ТРФ: эти цитокины ингибируют клеточный иммунитет и, следовательно, функциональную активность фагоцитарных клеток.

В нормально функционирующем организме имеется определенный баланс взаимодействия между ТН1- и ТН2-хелперами. Но сильное изменение их активности под влиянием любого воздействия, включая хирургическую операцию, может вести к серьезным неблагоприятным последствиям в функционировании иммунной системы в целом.

Оказалось, что на ранних этапах операция вызывает активацию ТН2-хелперов и синтез цитокинов, оказывающих супрессивный эффект на клеточный иммунитет. Так, уже на 1-й день после шунтирования коронарных сосудов происходит резкое увеличение в крови оперированных больных уровня ИЛ-10 и ТФР [57], а при холецистэктомии - увеличение уровня ИЛ-2 [20]. Интересно отметить, что такой же сдвиг в синтезе цитокинов наблюдается при переломах костей: уже на 1-е сутки после травмы наблюдается высокий уровень в сыворотке ИЛ-10 и ТФР [32, 33].

В защите организма от инфекции па особенно па первых этапах ее развития ведущая роль принадлежит ТН1-хелперам, моноцитам/макрофагам и цитокинам, продуцируемым этими клетками [24]. Отсюда становится очевидным, что повышение функциональной активности ТН2-хелперов ведет к понижению функциональной активности ТН1-хелперов и, следовательно, к понижению функциональной активности фагоцитарных клеток. Последние играют ведущую роль в элиминации условно-патогенных внеклеточных бактерий, являющихся главной причиной послеоперационных гнойно-септических осложнений.

Таким образом, повышение функциональной активности ТН2-хелперов и понижение функциональной активности ТН1-хелперов является одной из главных причин развития хирургических инфекций. Но существенное повышение активности оппозитной субпопуляции лимфоцитов – ТН1-хелперов ведет к развитию других, не менее серьезных осложнений. Как только что отмечалось, эти клетки синтезируют ИЛ-1 β и ФНО- α . Напомним, что эти цитокины являются провоспалительными и главными факторами в развитии септического шока. Действительно, показано, что понижение функциональной активности ТН2-хелперов и уровня цитокинов, продуцируемых ими, является одной из ведущих причин развития септического шока. Особая роль здесь принадлежит ИЛ-10, который является самым сильным ингибитором синтеза макрофагами провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 и ФНО [23].

Кроме цитокинов, в ингибции ТН1-хелперов и, следовательно, клеточного иммунного ответа играет определенную роль и простагландин E_2 (ПГЕ). Под влиянием хирургического вмешательства происходит активация моноцитов/макрофагов, которая проявляется в усилении синтеза ими ПГЕ. Последний является мощным иммуно-супрессивным агентом: он подавляет пролиферативную активность Т-лимфоцитов и синтез ими ряда цитокинов и, прежде всего, ИЛ-2. Он также подавляет и функциональную активность В-лимфоцитов. Кроме того, ПГЕ ингибирует функцию ТН1-лимфоцитов и активирует функциональную активность ТН2-клеток с синтезом ими иммуносупрессивных цитокинов [25].

Нельзя исключить ингибиторного действия на иммунитет и других факторов, образующихся в организме под влиянием хирургической операции. Операция - это стресс, а при стрессе, как будет более подробно показано ниже, происходит повышенный выброс в кровяное русло кортикостероидов, катехоламинов, эндорфина и т.д. Все они далеко не безразличны для иммунной системы организма и каждый из них вносит свой отрицательный вклад в функционирование этой системы после хирургической операции.

В целом, хирургическое вмешательство оказывает сложное и многогранное воздействие на иммунную систему, которое можно охарактеризовать и как активационное, и как супрессорное.

Это является результатом того, что операция может действовать по-разному на оппозитно функционирующие иммунорегуляторные клетки: активации функции ТН2-клеток ведет к развитию хирургических инфекций; активация функции ТН1-клеток ведет к развитию септического шока. Поэтому весь комплекс изменений, который происходит в иммунной системе под влиянием операции, можно кратко охарактеризовать как дисрегуляция иммунитета.

Основные компоненты хирургического вмешательства, оказывающие влияние на иммунитет. Любая хирургическая операция является сложным и многокомпонентным воздействием на организм человека. Поэтому, естественно, возникает вопрос, какие компоненты этого воздействия являются наиболее иммунодепрессивными и какие компоненты иммунной системы подвергаются их воздействию в наибольшей степени.

Мы понимаем, как трудно точно идентифицировать влияние того или иного компонента оперативного вмешательства на иммунитет. Но на наш взгляд, такая попытка является не только оправданной, но и очень нужной для составления целостного понимания вопроса о взаимоотношениях между операцией и иммунитетом. Анализ литературы позволяет выделить в операционном вмешательстве несколько компонентов, оказывающих влияние на иммунореактивность:

- предоперационный эмоциональный стресс;
- анестезия;
- особенности самого хирургического вмешательства;
- потеря крови;
- переливание крови;

- характер послеоперационного питания. Условно в этом разделе мы кратко разбираем и влияние характера послеоперационного питания на иммунитет, хотя более логично было бы его рассмотреть в разделе влияние послеоперационного ведения больного на иммунитет.

Предоперационный эмоциональный стресс. Вне зависимости от возраста, общей физической подготовки, типа характера и уровня эмоциональной лабильности информация о предстоящей хирургической операции является сильным воздействием на общее состояние человека и его иммунную систему, которое мы условно обозначим как предоперационный эмоциональный стресс. Кратко о стрессе. Является общепризнанным, что стресс представляет собой стандартную адаптационную реакцию на необычные ситуации, содержащие угрозу для организма. При действии этой ситуации происходит выработка АКГГ и индуцированный ею повышенный синтез стероидных гормонов надпочечников и катехоламинов. К их основным мишеням относятся лимфоциты, характер изменения которых зависит от концентрации этих гормонов.

При воздействии умеренной интенсивности происходит только перераспределение лимфоцитов. Незрелые кортикальные тимоциты мигрируют из тимуса и поступают преимущественно в костный мозг. Сюда же мигрирует часть зрелых Т-клеток. При слабом стрессе отсутствует массовая гибель лимфоцитов. Функциональная активность лимфоцитов и макрофагов несколько ослабляется и суммарный уровень ответа, особенно гуморального, снижается. Значимость подобных перестроек в иммунной системе с точки зрения эффективности иммунной защиты и целесообразности для организма пока оценить трудно, но они едва ли могут расцениваться как проявления выраженного иммунодефицита.

Иная ситуация возникает при сильных стрессорных воздействиях, когда концентрация кортикостероидов может превысить ту границу, выше которой они вызывают гибель лимфоцитов путем апоптоза. Такой же характер гибели лимфоцитов наблюдается при действии ионизирующей радиации и некоторых цитостатиков. В наибольшей степени к действию глюкокортикоидов, как и ионизирующей радиации, чувствительны клетки центрального органа иммунитета - тимуса: в нем происходит массовая гибель кортикальных незрелых тимоцитов, несущих двойной антигенный маркер - CD4+CD8+. В периферических лимфоидных органах апоптозу подвергаются как Т-, так и В-лимфоциты, причем первые более чувствительны к этому виду гибели по сравнению со вторыми. Предшественники Т- и В-лимфоцитов устойчивы к действию кортикоидов.

При стрессе происходят не только количественные, но и качественные изменения в клетках иммунной системы, причем как в лимфоцитах, так и в моноцитах/макрофагах. Эти изменения в значительной степени связаны с повышением внутриклеточной концентрации цДМФ, который,

как известно, является ингибитором многих клеточных функций. Результатом повышения цАМФ является подавление гуморального иммунного ответа, фагоцитоза и некоторых форм клеточного ответа.

Как правило, последствия стресса для иммунных процессов быстро ликвидируются в связи с сохранностью клеток-предшественников и факторов микроокружения органов лимфопоэза. Однако в случае хирургического вмешательства на те, даже пусть небольшие, изменения в иммунной системе, которые связаны с эмоциональным предоперационным стрессом, наслаиваются почти одновременно и другие компоненты этого вмешательства, которые дают суммацию эффекта и дальнейшие изменения в показателях иммунологической реактивности, которые, как будет показано ниже, далеко не всегда являются полезными для организма.

Анестезия. Общая и местная анестезия являются важными компонентами хирургического вмешательства. Поэтому изучение влияния наркоза на иммунную реактивность очень важно для понимания тех общих изменений, которые происходят при этом вмешательстве [58]. Установлено, что большинство средств для наркоза угнетает *in vitro* функциональную активность иммунокомпетентных клеток [5]. Однако важно знать, как эти средства действуют в условиях целостного организма. Ряд исследователей изучали влияние наркоза на факторы естественного и приобретенного иммунитета при взятии крови у больных непосредственно перед нанесением разреза. Изучены при такой оранжировке эксперимента такие важные факторы естественного иммунитета, как иммуноглобулины и компоненты комплемента [30]. Одна группа больных получала тиопентал, сукцинилхолин (внутривенно) и изофлюран в смеси закиси азота и кислорода; другая группа - дроперидол, фентанил, кетамин, сукцинилхолин (внутривенной). Было показано, что в обеих группах больных наркоз не оказывал существенного влияния на уровень всех классов иммуноглобулинов. Однако он существенно снижал такой важнейший фактор естественного иммунитета, как С3 компонент комплемента. Следует подчеркнуть, что этот компонент комплемента играет ведущую роль на первых этапах (часах) защиты организма от инфекции. Его восстановление до нормального уровня происходит только на 10-й день после операции. В другом исследовании, также посвященном изучению влияния анестезии на факторы естественного иммунитета, было показано ее отрицательное влияние на количественные и функциональные показатели системы комплемента, но в отличие от предыдущего в этом исследовании было выявлено и отрицательное влияние анестезии и на уровень всех классов иммуноглобулинов [28]. Отличие последней работы заключалось в эпидуральном введении препаратов, на основании чего авторы делают вывод об отрицательном влиянии эпидуральной анестезии на иммунную систему.

Исключительно важным является вопрос, как изменяются основные субпопуляции лимфоцитов и их функциональная активность лимфоцитов при анестезии. При применении фентанила, тиопентала и изофлюрана выявлено существенное понижение НК-лимфоцитов, субпопуляции лимфоцитов, выполняющих исключительно важную защитную функцию в организме (противоопухолевую, противовирусную, антибактериальную) [17]. Это понижение сопровождалось значительным повышением В- и CD8⁺ Т-лимфоцитов. Как известно, к CD8⁺ Т-клеткам относятся супрессорные и цитотоксические лимфоциты. Первые играют больше отрицательную, а вторые - больше положительную роль в защите организма от инфекции. К сожалению, авторы не указывают, какая субпопуляция из этих двух изменялась. Поэтому трудно и оценить значимость этого изменения. Также в этом исследовании установлено, что анестезия повышает синтез α- и γ-интерферонов и туморнекротического фактора α (ТНФ) при стимуляции лимфоцитов периферической крови больных фитогемагглютинином. Синтез интерлейкина-1 и интерлейкина-6 в этих условиях существенно не меняется. После начала операции уровень CD8⁺ Т-лимфоцитов возвращается к норме, а уровень НК-клеток слегка повышается. В ходе сходного исследования исследовано изменение показателей клеточного и гуморального иммунитета в группе больных, получавших тиопентал + закись азота и энфлюран [31]. Под влиянием этой анестезии наблюдалось понижение уровня В-клеток, общей популяции Т-лимфоцитов и Т-хелперов (CD4⁺Leu8⁺), тогда как уровень Т-клеток, несущих супрессорные маркеры (CD8⁺, Leu 15⁺), повышался. В то же время сравнение влияния примерно на такие же показатели иммунитета

двух препаратов: пропофола и изофлюрана, показало практически полное отсутствия их отрицательного воздействия на иммунную систему [48,49].

Суммируя представленные данные, можно сделать вывод о том, что анестезия оказывает влияние практически на все компоненты иммунной системы и это влияние скорее отрицательное, чем положительное. Даже те, на первый взгляд, положительные изменения в иммунной системе под влиянием анестезии, которые отмечены в работе [17], могут оказаться отрицательными в условиях воздействия на организм всего комплекса воздействий, связанных с оперативным вмешательством. Так, в этой работе показано повышение ТНФ, одного из наиболее эффективных цитокинов в плане усиления функциональной активности фагоцитов. На первый взгляд, это хорошо в плане борьбы с послеоперационными гнойно-септическими осложнениями. Но ТНФ сам обладает способностью усиливать синтез клетками этого и других провоспалительных цитокинов. А они являются, как будет показано ниже, главными индукторами тех тяжелых патологических симптомов, которые наблюдаются при сепсисе и септическом шоке. Поэтому считается, что при использовании средств для наркоза следует учитывать их способность индуцировать как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины [41]. Поэтому углубленное изучение действия этих средств на иммунную систему является актуальной задачей и, вероятно, при разработке новых препаратов следует отбирать такие, которые оказывают минимальный эффект на иммунологическую реактивность.

Особенности самого хирургического вмешательства. В особенностях хирургического вмешательства можно выделить по крайней мере 3 компонента, оказывающих влияние на иммунитет: размер операционной раны, продолжительность операции и характер самого оперативного вмешательства. Анализ литературных данных однозначно показывает, что чем меньше длина разреза при оперативном вмешательстве, тем меньше изменений наблюдается со стороны иммунитета. Так, 2-м группам крыс под общей анестезией делали разрезы брюшной полости длиной в 3.5 и 7 мм. У крыс обеих групп функциональная активность лимфоцитов по данным пролиферативного ответа на Т-митоген была ниже, чем у животных контрольной группы, только введенных в наркоз. С учетом данных этого контроля функциональная активность Т-клеток у крыс с операционной раной протяженностью 3.5 мм была значительно выше, чем у животных с операционной раной в 7 мм [9].

Проанализировано влияние продолжительности оперативного вмешательства на иммунитет [44]. 50 больных, подвергнутых холецистэктомии, были разделены на 2 группы. У больных 1-й и 2-й групп операция продолжалась меньше и больше 60 мин соответственно. У больных 1-й группы не было значимых изменений в количестве Т-, активированных Т- и В-лимфоцитов в течение 7 суток после операции. У них только наблюдалось падение на 1 -е сутки числа Т-супрессоров с возвращением их к норме на 7-е сутки после операции. У больных 2-й группы с первого дня наблюдалось падение Т-, активированных Т- и В-лимфоцитов. К 7-му дню после операции их уровень не возвращался к норме.

Глубина изменений в иммунной системе значительно зависит от характера операционного вмешательства. Так, у группы больных с протезированием дуги аорты и группы больных с шунтированием коронарных сосудов на 3-й день после операции происходило снижение общей популяции Т-лимфоцитов и Т-хелперов. Происходило также снижение функциональной активности естественных киллеров (NK-клеток) и функциональной активности Т-лимфоцитов, что проявлялось в пониженной способности продуцировать

ИЛ-2. Все эти изменения в клеточном иммунитете были выражены значительно сильнее в группе больных с протезированием дуги аорты [45]. В данном случае достаточно трудно выделить конкретные причины более глубокой иммунодепрессии при этой операции. Они, вероятно, являются комплексными и связаны с большей потерей крови, большим размером операционной раны. Этот пример нами приводится только с одной целью: показать, что при всей стереотипности изменений параметров иммунной системы при хирургическом вмешательстве каждая операция у каждого данного индивидуума вызывает те уникальные изменения в иммунной системе, которые характерны именно для этого индивидуума. К сожалению, это сегодня еще трудно показать, используя даже самые современные методы иммунологического исследования.

Большим прогрессом в хирургической практике является лапароскопическая хирургия. Исследован клеточный иммунитет у крыс, подвергшихся резекции тонкой кишки с помощью лапаротомии и лапароскопии [9]. Функциональная активность Т-лимфоцитов по данным пролиферативного ответа на Т-митоген была значительно выше у крыс, оперированных с помощью лапароскопии. Сходные результаты были получены и на людях. Изучена функциональная активность фагоцитов по хемотаксису, образованию супероксидного аниона, радикала, принимающего участие в киллинге микробов, и синтезу ТНФ- α у больных, оперированных с помощью лапароскопической и традиционной холецистэктомии [51]. Результаты динамического наблюдения за больными показали существенное преимущество первого способа оперирования над вторым: все изученные параметры иммунитета были при лапароскопической хирургии значительно выше, чем при обычной. Таким образом, отрицательный эффект самой операции на иммунитет может быть существенно уменьшен с помощью эндоскопических способов оперирования. Без сомнения, этот вид хирургического вмешательства имеет большое будущее, особенно у людей, уже имеющих до операции признаки иммунологической недостаточности [62]. К ним в первую очередь относятся онкологические больные.

Меньшее отрицательное влияние на иммунитет лапароскопической хирургии по сравнению с обычной, по всей видимости, связан с особенностями в индукции под влиянием этой операции цитокинового профиля. Изучена продукция цитокинов у 2-х групп больных с обычной и лапароскопической холецистэктомией [20]. Авторы показали, что при обычном оперативном вмешательстве идет активация ТН2-хелперов и усиление гуморального иммунитета с повышенным синтезом ИЛ-4. Последний является одним из мощных ингибиторов ТН1-хелперов и, соответственно, клеточного иммунного ответа. Синтез γ -интерферона, одного из главных продуктов ТН1-лимфоцитов, был при обычной холецистэктомии значительно ниже, чем при лапароскопической. Эти данные представляют существенный интерес, так как объясняют, почему обычное хирургическое вмешательство вызывает ингибицию иммунитета, следствием чего могут быть различные инфекционные осложнения.

Потеря крови. В эксперименте показано, что кровопотеря вызывает множественные и разнонаправленные изменения иммунной системы подопытных животных, причем изменениям подвергаются практически все звенья иммунитета. Так, установлено, что под влиянием кровопотери резко снижается фагоцитарная активность фагоцитирующих клеток [18]. Также резко снижается экспрессия на мембране перитонеальных и селезеночных макрофагов HLA-DR антигенов, отвечающих за представление (презентацию) антигенных детерминант иммунокомпетентным лимфоцитам, и, соответственно, у этих клеток существенно снижается способность осуществлять процессы презентации [12]. По данным авторов, эта функциональная недостаточность макрофагов связана с их неспособностью аккумулировать ионы кальция из внутриклеточных запасов. Как известно, эти ионы играют ключевую роль в активации клеток.

Вероятно, следствием этого дефекта в функционировании макрофагов под влиянием кровопотери является и их извращенная способность к продукции цитокинов. Через 2 часа после кровопотери происходит резкое понижение способности клеток селезенки мышей продуцировать такие цитокины как ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ТНФ- α и γ -интерферон, а также резко снижается функциональная активность этих клеток по способности давать пролиферативный ответ на ФГА [22, 59]. Однако, есть данные о том, что при массивных кровопотерях (более 50%) происходит временное увеличение в кровяном русле ТНФ- α . Это увеличение может играть определенную отрицательную роль в развитии геморрагического шока [52].

Депрессия клеточного уровня под влиянием кровопотери сохраняется на одном и том же уровне в течение нескольких дней. Восстановление кровопотери через 1-2 часа с помощью различных кровезаменителей, существенно снижая смертность, не отменяет развития у животных иммуносупрессии. При совместном проведении кровопускания и простой хирургической операции в виде лапаротомии происходит более сильное и более длительное угнетение клеточного иммунитета по сравнению с воздействием на животных одной только кровопотери или одной только травмы [13].

Для понижения механизма иммуносупрессии при кровопотерях важными являются данные 2-х исследований. В первом исследовании был изучен эффект ингибитора простагландина - Е-ибупрофена на иммуносупрессию, индуцированную кровопотерей. Оказалось, что если мышам через 1 час после кровопотери ввести этот препарат, то происходит усиление синтеза ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и γ -интерферона, а также усиление пролиферативной активности лимфоцитов [22]. Как известно, простагландин Е, синтезируемый клетками моноцитарномacroфагальной системы, является одним из мощных ингибиторов клеточного иммунитета. Поэтому на основании этих данных можно предположить, что кровопотеря индуцирует у экспериментальных животных синтез моноцитами/макрофагами этого медиатора, который и оказывает описанное выше ингибиторное действие на иммунологическую реактивность. Во втором исследовании изучен эффект кровопотери на синтез цитокина – β -трансформирующего фактора роста (ТФР). Этот цитокин продуцируется ТН2-лимфоцитами и является одним из мощных ингибиторов ТН1-лимфоцитов, ответственных за клеточный иммунитет. Оказалось, что на 1-е и 3-й сутки после потери 50% циркулирующей крови у мышей в крови появляется повышенный уровень ТРФ [11]. Это повышение отчетливо коррелирует с пониженной способностью лимфоцитов селезенки таких мышей синтезировать ИЛ-2, давать пролиферативный ответ на Т-митоген - конканавалин А, и пониженной способностью селезеночных макрофагов осуществлять презентацию антигенных детерминант иммунокомпетентным клеткам. Введение мышам чрез 1 час после кровопотери моноклональных антител против ТРФ полностью отменяет его повышение в крови этих животных и полностью отменяет иммуносупрессивный эффект кровопотери. В данном исследовании также, как и в предыдущем, авторы наблюдали повышенный уровень в крови простагландина Е, но, как считают авторы, основной иммуносупрессирующий эффект после кровопотери связан с усилением синтез ТРФ, хотя, без сомнения, простагландин Е также вносит определенный вклад в иммуносупрессию.

Переливание крови. Как правило, хирургические больные как в операционный, так и в послеоперационный период получают большое количество медикаментов и различных лечебных воздействий. Все эти воздействия могут оказывать различный эффект на иммунологическую реактивность. Но среди них достаточно четко можно дифференцировать данные о влиянии на иммунитет переливания крови. Оказалось, что эта лечебная процедура оказывает выраженный иммуносупрессивный эффект. Изучен иммунитет у 2-х групп больных с одинаковым диагнозом и одинаковым характером хирургического вмешательства [26]. Одной группе проводили после операции переливание аллогенной крови, другой - нет. На 5-й день после операции у больных обеих групп наблюдалось снижение общей популяции Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8) и В-лимфоцитов. Однако это понижение в группе больных, получавших переливание крови, было выражено значительно сильнее. Пролиферативный ответ лимфоцитов на Т-митогены: ФГА и Кон А и на аллогенные клетки на 5-10-е сутки после операции был понижен у больных обеих групп. На 60-й день после операции у больных, не получавших аллогенной крови, пролиферативная активность Т-лимфоцитов повысилась, а у больных, получавших аллогенную кровь, не изменилась и продолжала оставаться на низком уровне.

Переливание эритроцитарной массы по сравнению с цельной кровью, а также переливание аутологичной крови по сравнению с аллогенной имеют меньший иммуносупрессивный эффект на клеточный иммунитет [10, 46]. Показано, что переливание аллогенной крови усиливает активность ТН2-хелперов, ответственных за стимуляцию гуморального и ингибцию клеточного иммунитета [15]. Цитокины: ИЛ-1, ТНФ- α , γ -интерферон, продуцируемые ТН1-хелперами, абсолютно необходимы для активации функциональной активности фагоцитарных клеток, для усиления как поглотительной, так и переваривающей активности нейтрофилов и моноцитов/макрофагов. Следствием этого является увеличение инфекционных послеоперационных осложнений у больных, которым переливалась аллогенная кровь, в 7-10 раз по сравнению с больными без гемотрансфузии или получавших аутологичную кровь. У больных после трансфузии аллогенной крови отмечались большие сроки пребывания в клинике и равно как больший процент летальных исходов от послеоперационных инфекционных осложнений.

Характер послеоперационного питания. Характер питания хирургического больного оказывает выраженное влияние на иммунологическую реактивность, особенно при операциях на желудочно-кишечном тракте, когда применяется парентеральное питание. В настоящее время можно считать установленным, что последний вид питания оказывает в целом отрицательное воздействие на иммунитет, что ведет к повышенной частоте послеоперационных инфекционных осложнений [36, 40, 50]. Так например, показано, что у крыс, находящихся на парентеральном питании, синтез таких важнейших в противои инфекционном иммунитете цитокинов, как γ -интерферон и ТНФа существенно понижен по сравнению с животными, находящимися на энтеральном питании. Инфицирование кишечной палочки вызывает значительно большую смертность среди животных, находящихся на парентеральном питании, чем среди животных, находящихся на энтеральном питании [40]. При сравнении этих видов питания у больных с резекцией печени было установлено, что функциональная активность естественных киллеров и пролиферативная активность Т-клеток у больных с энтеральным питанием была значимо выше, чем у больных с парентеральным питанием. Процент инфекционных осложнений у первых был равен 31% у вторых - 8% [60].

По всей видимости, отрицательный эффект парентерального питания на иммунитет у хирургических больных связан с повышенной продукцией макрофагами под влиянием этого питания ПГЕ. Это было подтверждено в эксперименте. Добавление к парентеральному питанию крыс глюкоза, подавляющего образование этого метаболита, ингибирует повышенный под влиянием этого питания синтез макрофагами ПГЕ. Положительный эффект на функцию иммунокомпетентных клеток у хирургических больных оказывала парентеральное питание с L-глутамином, короткоцепочечными жирными кислотами, аргинином и др. [16, 34, 47, 50].

Таким образом, практически все компоненты оперативного вмешательства в той или иной степени ингибируют иммунитет. Вероятно, главная задача врача попытаться из альтернативных возможностей выбрать ту, которая оказывает минимальный иммуносупрессивный эффект.

Хирургические инфекции и их прогнозирование. Как показано в предыдущем разделе, хирургическая операция вызывает иммунодефицитное состояние, которое проявляется в понижении в той или иной степени практически всех компонентов иммунной системы: фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета. Инфекционные процессы с иммунологических позиций являются главным осложнением в послеоперационном периоде. Помимо самого операционного вмешательства понижение иммунитета и, следовательно, развитие инфекционного процесса у хирургических больных зависит от:

- возраста больного;
- типа питания;
- характера патологического процесса, по поводу которого делается операция;
- исходного уровня всех показателей иммунитета.

Является общеизвестным, что с возрастом иммунологическая реактивность организма существенно понижается. Существенно понижается она и при неполноценном питании, особенно, при белковой недостаточности. Эти два фактора могут явиться одной из причин повышенной инфекционной заболеваемости и даже смертности оперированных больных. Существенный отпечаток на возможность развития инфекционных осложнений накладывает и характер патологического процесса, по поводу которого производится оперативное вмешательство. Так например, раковый процесс резко подавляет иммунологическую реактивность организма, особенно клеточный иммунитет, от которого в значительной степени зависит защита организма от инфекции. Существенно подавляет иммунитет такие патологические процессы, как диабет, практически все хронические патологические процессы в печени, урогенитальном тракте и т.д. Существенно подавляет иммунитет также кортикостероидная, гормональная, цитостатическая, лучевая терапия, а также лечение антибиотиками. Последнее может вызвать существенный сдвиг в микрофлоре кожи и слизистых оболочек, заключающийся в исчезновении полезных микробов-сапрофитов и появлении микробов с повышенной агрессивностью.

Инфекционные процессы у хирургических больных имеют одно существенное отличие от инфекционных заболеваний, вызываемых патогенными микроорганизмами. Это отличие за-

ключается в том, что хирургические инфекции вызываются, как правило, сапрофитическими микроорганизмами, представителями нормальной микрофлоры. Они относятся, как известно, к условно-патогенным или микробам "выхода", проявляющим свою патогенность только при резком понижении иммунореактивности организма-хозяина. Поэтому хирургические инфекции имеют еще одно отличие от обычных инфекционных заболеваний: они не заразны для организма с нормальной иммунной системой.

Большинство хирургических инфекций имеют эндогенное происхождение и вызываются условно-патогенными микроорганизмами, внедряющимися в ткани непосредственно во время операции [4]. К ним в первую очередь относятся такие внеклеточные бактерии, как стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, анаэробные бактерии и т.д. Их источником являются кожа и слизистые оболочки самого больного. Это обсеменение раны микробами зависит от мастерства хирурга, характера самой операции и ряда других причин, которые не являются предметом для обсуждения в этом разделе работы. Однако здесь следует сказать, что инфицирование у хирургических больных может иметь и экзогенное происхождение. В силу понижения иммунореактивности хирургические больные обладают повышенной чувствительностью к условно-патогенной флоре, источником которой является другие больные и персонал данной больницы.

Прогнозирование инфекционных осложнений у хирургических больных можно осуществлять на основе изучения клинико-анемнестического и иммунологического обследования больного. Что вкладывается в понятие клинико-анемнестического обследования, становится ясным из только что приведенного материала. Очевидно, что у пожилых раковых больных, у которых, как правило, нарушены и процессы питания, следует с большей степенью вероятности ожидать развития послеоперационного осложнения. Вообще, развития такого осложнения следует ожидать с большей степенью вероятности практически у всех лиц, имеющих исходно признаки вторичной иммунологической недостаточности, т.е. у лиц, имеющих исходно какие-то нарушения в иммунной системе.

Основой для прогнозирования послеоперационных инфекционных осложнений при иммунологическом обследовании больного является анализ основных параметров иммунитета, определенных за несколько дней до начала операции. Главной задачей при таком обследовании является установление высокого уровня корреляции между соответствующим иммунологическим параметром и последующим развитием послеоперационного осложнения. Наиболее информативными в этом плане оказались параметры клеточного и гуморального иммунитета.

Наиболее простым методом оценки клеточного иммунитета является определение с помощью кожных проб наличия гиперчувствительности замедленного типа у данного индивидуума к антигенам ряда микробов: дифтерийной, столбнячной, туберкулезной палочки, вульгарного протея, стрептококка, трихофитона, кандиды. Для постановки этих проб фирма "Мерье" (Франция) разработала специальный пластиковый аппликатор, содержащей несколько острых головок с нанесенными на них указанными выше антигенами и контрольными растворами. С помощью укола головками этого аппликатора микробные антигены вносятся внутрикожно и реакция учитывается через 24-48 часов. Реакция считается положительной при развитии в эти сроки зоны эритемы диаметром 2 мм и более. Понижение или отсутствие (анергия) способности организма давать положительные кожные пробы на эти антигены свидетельствует о резком понижении его иммунореактивности. Оказалось, что у больных с нормальными кожными пробами процент септицемий и смертности после операции составили 7% и 2% соответственно. У больных с пониженными кожными пробами или с анергией процент септицемий составил 34% и 52% летальность - 20% и 36% соответственно [19,35].

Постановка кожных проб имеет прогностическое значение не только в предоперационном, но и в раннем послеоперационном периоде. Анергические кожные пробы являются плохим прогностическим признаком как в пред-, так и в послеоперационном периоде. Применение кожных проб для оценки клеточного иммунитета, проведенное в 182 больницах Франции в течение 8 месяцев, позволило с большей вероятностью предсказать развитие гнойно-септических осложнений при самых различных хирургических операциях [28]. Согласно этим данным частота летальных

исходов среди больных анергических по кожным пробам была равна 55% по сравнению с 19% у больных, имеющих положительную пробу хотя бы с одним из используемых антигенов. Эти данные хорошо показывают значимость определения клеточного иммунитета в предоперационный период для прогноза послеоперационных осложнений.

Заключение. Суммируя представленные данные, можно сделать вывод, что любая хирургическая операция вызывает развитие иммунодефицитного состояния той или иной степени тяжести. Этот иммунодефицит может быть следствием:

- повышенного уровня в крови ИЛ-2Р;
- повышенного синтеза ПГЕ;
- повышенного синтеза иммуносупрессорных цитокинов: ИЛ-10, ТФР и др.

Однако, нарушение взаимоотношений между ТН1 и ТН2-хелперами, вероятно, являются главной причиной развития хирургических инфекций. Как это было показано выше, резкое усиление одной из этих двух оппозитных иммунорегуляторных клеток является отрицательным явлением для данного организма. Отсюда становится очевидным, что иммуотропные лекарственные средства (ИТЛС) должны быть направлены на восстановление нормальных иммунорегуляторных взаимоотношений в иммунной системе больного и в идеале они должны назначаться под контролем определения цитокинового статуса. Это положение, как мы полагаем, является не очень отдаленной перспективой, так как условия для определения важнейших цитокинов в настоящее время имеются в ряде лечебных учреждений.

Мы полагаем, что разработка методов прогнозирования и правильное назначение ИТЛС позволит в недалеком будущем если не избавиться полностью, то хотя бы свести до минимума развитие послеоперационных гнойно-септических осложнений. По крайней мере является очевидным, что к этому надо очень стремиться.

Список литературы

1. Белоцкий С.М. Эффект хирургии на фагоцитарную систему больных. Хирургия 1985; 2: 92-94.
2. Винницкий Л.И., Тимербаев В.Х., Визигина Л.И. и др. Факторы местной защиты легких и клеточный иммунитет у больных до и после торакальной операции. Анестезиология и реаниматология 1996; 3: 18-21.
3. Винницкий Л.И., Бунатян К.А., Пинегин Б.В. и др. Отечественный иммуномодулятор нового поколения ликопад в комплексном лечении и профилактике инфекционных осложнений в хирургической практике. Вестник РАМН 1997; 11:46-48.
4. Гарднер П., Арноу П.М. Внутрибольничные инфекции. Внутренние болезни. Книга 3. Инфекционные болезни. М. "Медицина". 1993. 42-51.
5. Клиническая иммунология и аллергология. Ред. Л. Йегер. М. Изд. Медицина. 1990. Т. 1, 362-363.
6. Петров Р.В., Орадовская И.В. Эпидемиология иммунодефицитов. ВНИИ медицинской и медико-технической информации. Медицина и здравоохранение. Выпуск 3. М. 1988.
7. Соловьев Г.М., Петрова И.В., Ковалев С.В. Иммунокоррекция, профилактика и лечение гнойно-септических заболеваний. М. 1987.
8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Бутакова А.А., Андропова Т.М. Immunotherapy of infectious postoperative complications with glucosaminylmuramyl dipeptide. Immunotherapy of Infectious. Ed. N. Masihi. Marcel Dekker, Inc. N.Y., Basel, Hong Kong 1994: 205-211.
9. Allendorf J.D., Bessler M., Whelan R.L. et al. Postoperative immune function varies inversely with the degree of surgical trauma in a murine model. Surg Endosc 1997; 11:427-430.
10. Avall A., Hyllner M., Bengtson J.P. et al. Postoperative inflammatory response after autologous and allogeneic blood transfusion. Anesthesiology 1997; 87: 511-516.
11. Ayala A., Meldrum D.R., Perrin M.M., Chaudry. I.H. The release of transforming growth factor-beta following haemorrhage: its role as a mediator of host immune-suppression. Immunology 1993;79; 479-484.
12. Ayala A., Chaudry I.H. Hemorrhage induces a reduction in the capacity of macrophages to mobilize intracellular calcium secondary to formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine stimulation: association

- with alterations in cells surface Fc receptor expression and increased prostaglandin release. *Shock*. 1994; 1:228-235.
13. *Ayala A., DeMaso C.M., Chaudry I.H.* Trauma-hemorrhage causes prolonged depression in cellular immunity. *Shock*, 1995; 4:149-153.
 14. *Barrena M.J., Eizaguirre I., Aldazabal P. et al.* Lymphocyte subpopulations after extensive small bowel resection in the rat. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 1447-1449.
 15. *Blumberg N.* Allogeneic transfusion and infection: economic and clinical implications. *Semin Hematol* 1997; 34; (3 Supp 2): 34-40.
 16. *Braga M., Vignali A., Gianotti L.* Immune and nutrition-al effects of early enteral nutrition after major abdominal operations. *Eur. J. Surg.* 1996; 162: 105-112.
 17. *Brandt J.M., Kirchner H., Poppe C., Schmucker P.* The effects of general anesthesia on human peripheral immune cell distribution and cytokine production. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 83; 190-194.
 18. *Chaundry I.H., Ayala A.* Mechanism of increased susceptibility to infection following hemorrhage. *Am J. Surg* 1993; 165(2A Suppl): 598-678.
 19. *Christou N.V., Meakins J.L., MacLean L.D.* The predictive role of delayed hypersensitivity in preoperative patients. *Surg Gynecol Obst* 1981; 152: 297-301.
 20. *Decker D., Schondorf M., Bidlingmaier F. et al.* Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 T-helper cell balance, suggesting down-regulation of cell-mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma. *Surgery* 1996; 119; 316-325.
 21. *Delogu G., Reale G., Marchei G.G. et al.* Neopterin and interleukin 2 soluble receptors as biochemical markers of cellular immune response to surgical trauma. *Ann Ital Chir* 1992; 63:359-362.
 22. *Ertel W., Morrison M.H., Meldrum D.R. et al.* Ibuprofen restores cellular immunity and decreases susceptibility to sepsis following hemorrhage. *J. Surg Res* 1992; 53: 55-61.
 23. *Ertel W., Keel M., Steckholzer U. et al.* Interleukin-10 attenuates the release of proinflammatory cytokines but depresses splenocyte functions in murine endotoxemia. *Arch Surg* 1996; 131:51-56.
 24. *Ertel W., Keel M., Neidhardt R. et al.* Inhibition of the defense system stimulating interleukin-12 interferon-gamma pathway during critical illness. *Blood* 1997; 89: 1612-1620.
 25. *Faist E., Schinkel C., Zimmer S.* Update in the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation. *World J Surg* 1996; 20: 454-459.
 26. *Fernandez L.A., MacSween J.M., You C.K., Gorelick* Immunologic changes after blood transfusion in patients undergoing vascular surgery. *Am J. Surg* 1992; 163: 263-269.
 27. *Gajdosz R.* Evaluation of regional analgesia and surgical trauma on selected factors of the human immune system. *Folia Med Cracov* 1994; 35: 69-86.
 28. *George C., Robin M., Carlet J. et al.* Test cutanes explorant I, immunitecellulaire chez les matades en reanimation. *Nouv Presse Med* 1978; 7: 2541-2544.
 29. *Hummer J.H., Niehen H.J., Moesgaard F., Kehlet H.* Duration of postoperative immunosuppression assessed by repeated delayed type hypersensitivity skin tests. *Eur Res* 1992; 24:133-137.
 30. *Hashimoto H., Araki I., Sato T. et al.* Clinical study on total intravenous anesthesia with droperidol, fentanyl and ketamine-12. Effects on plasma complement and immunoglobulin concentrations. *Masui* 1991; 40: 1838-1842.
 31. *Hashimoto T., Hashimoto S., Hori Y., Nakagawa H., Hosokawa T.* Epidural anaesthesia blocks changes in peripheral lymphocytes subpopulation during gastrectomy for stomach cancer. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 294-298.
 32. *Hauser C.G., Joshi P., Zhou X. et al.* Production of interleukin-10 in human fracture soft-tissue hematomas. *Shock*. 1996; 6:3-6.
 33. *Hauser C.J., Joshi P., Zhou X. et al.* The immune microenvironment of human fracture/soft-tissue hematomas and its relationship to systemic immunity. *J. Trauma* 1997;42:895-903.
 34. *Heberer M., Babst R., Juretic A. et al.* Role of glutamine in the immune response in critical illness. *Nutrition* 1996; 12 (11-12 Supp): 71-S72.
 35. *Ing A.F.M., Meakins J.L., MacLean L.D., Christou N.V.* Determinants of susceptibility to sepsis and mortality malnutrition vsanergy. *J Surg Res* 1982; 32: 249-255.

36. Kudsk K.A., Minard G., Croce M.A. et al. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg* 1996; 224: 531-540.
37. Lahat N., Shtiller R., Zlotnick A.Y. Early IL-2/sIL-2R surge following surgery leads to temporary immune refractoriness. *Clin Exp Immunol* 1993; 92: 482-486.
38. Landy J., Lovett E.J., Hamilton S. Halothane, surgery, immunosuppression and artificial pulmonary metastases. *Cancer* 1978; 41:827-830.
39. Lennard T.W., Shenton B.K., Borzotta A. et al. The influence of surgical operations on components of the human immune system. *BrJ. Surg* 1985; 72: 771-776.
40. Lin M.T., Saito H., Fukushima R. et al. Route of nutritional supply influences local, systemic, and remote organ responses to intraperitoneal bacterial challenge. *Ann Surg.* 1996; 223:84-93.
41. McBride W.T., Armstrong M.A., McBride S.J. Immuno-modulation: an important concept in modern anaesthesia. *Anaesthesia.* 1996;51:465-473.
42. McLoughlin G., Wu A., Saporvschetz et al. Correlation between energy and a circulating immunosuppressive factor following major surgical trauma. *Ann Surg* 1979; 190; 297-304.
43. Mizutani Y., Terachi G., Okada Y., Yoshida O. Effect of surgical stress on immune function in patients with urologic cancer. *Int. J. Urol* 1996; 3: 426-434.
44. Muriel C., Garcia-Sanchez A., Sanchez F. et al. Changes in the immunologic status related to the duration of the anesthesia/surgery procedure. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1996;43:160-163.
45. Nakamura M., Kazui T., Morikawa M. et al. Depression of cellular immunity after aortic arch replacement. *Nippon Kyoby Ceka Gakkai Zasshi* 1996;44:31-37.
46. Nielsen H.J., Hammer J.H., Moesgaard F., Kehlet H. Comparison of the effects of SAG-M and whole-blood transfusions on postoperative suppression of delayed hypersensitivity. *Can J Surg* 1991; 34: 146-150.
47. O'Riordain M.G., De Beaux A., Fearon K.C. Effect of glutamine on immune function in the surgical patient. *Nutrition* 1996; 12 (1 1-12 Suppi): 82-S84.
48. Pirttikangas C. O., Salo M., Peltola O. Propofol infusion anaesthesia and the immune response in elderly patients undergoing ophthalmic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36:201-220.
49. Pirttikangas C.O., Salo M., Mansikka M. et al. The influence of anaesthetic technique upon the immune response to hysterectomy. A comparison of propofol infusion and isoflurane. *Anaesthesia* 1995; 50: 1056-1061.
50. Pratt C.V., Tappenden K.A., McBurney M.I., Field C.J. Short-chain fatty acid-supplemented total parenteral nutrition improves nonspecific immunity after intestinal resection in rats. *J Parenter Enteral Nutr* 1996; 20: 264-271.
51. Redmond H.P., Watson R.W., Houghton T. et al. Immune function in patients undergoing open vs laparoscopic cholecystectomy. *Achiv Surg* 1994; 129: 1240-1246.
52. Rhee P., Waxman K., Clark L. et al. Tumor necrosis factor and monocytes are released during hemorrhagic shock. *Resuscitation* 1993; 25: 249-255.
53. Roge H.N., Christou N.V., Buhenick O. et al. Lymphocyte function in anergic patients. *Clin Exp Immunol* 1982;47:151-161.
54. Roth J.A., Golub S.H., Grimm F.R., Morton D.L. Effects of operation on immune response in cancer patients: sequential evaluation of in vitro lymphocyte function. *Surgery* 1976;79:46-51.
55. Ryhanen P., Surcel H.M., Ilonen J. Decreased expression of class II major histocompatibility complex (MHC) molecules on monocytes is found in open-heart surgery related immunosuppression. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 453-456.
56. Saba T.M., Di Luzio N.R. Surgical stress and reticuloendothelial function. *Surgery* 1969; 65: 801-807.
57. Sablotzki A., Welters I., Lehmann N. Et al. Plasma levels of immunoinhibitory cytokines interleukin-10 and transforming growth factor-beta in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:763-768.
58. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Anaesthesia* 1996; 51: 318-323.
59. Schmand J.F., Ayala A., Chandry I.H. Effects of trauma, duration of hypotension, and resuscitation regimen on cellular immunity after hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1994;22:1076-1083.

60. *Shirade K., Mutsumata T., Shimada M. et al.* A comparison of parenteral hyperalimentation and early enteral feeding regarding systemic immunity after major hepatic resection—the results of a randomized prospective study. *Hepatology* 1997;44:205-209.
61. *Slade M.S., Simmons R.L., Yinis E., Greenberg J.* Immunodepression after major surgery in normal patients. *Surgery* 1975; 78:363-372.
62. *Smith M.J., Beelen R.H., Eijsbouts Q.A. et al.* Immunological response in laparoscopic surgery. *Acta Gastroenterol Belg* 1996; 59: 245-247.
63. *Vermesse G., Camus D., Wattre P. et al.* Modifications immunitaires daps les suitesoperatoires immcdKltes. *Nouv Presse Med* 1978; 7: 529-532.
64. *Zellweger R., Ayala A., DeMaso C.M., Chaudry I.H.* Trauma-hemorrhage causes prolonged depression in cellular immunity. *Shock* 1995; 4: 149-153.