

## Клеточные и гуморальные изменения после спленэктомии

Фоат Шайхутдинович Ахметзянов<sup>1,2</sup>, Рамиль Римович Гайнаншин<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ, г. Казань, Россия

### Реферат

Работа посвящена иммунной системе человека и состоянию иммунитета у пациентов после операции гастрэктомии со спленэктомией по поводу рака желудка. Золотым стандартом лечения рака желудка является хирургический метод с применением расширенной лимфодиссекции D2. Часто при проксимальных и тотальных поражениях желудка в удаляемый блок включают селезенку для большей радикальности. Однако в мире отсутствует единое мнение о необходимости проведения спленэктомии, т.к. впоследствии в организме у пациентов развивается иммунодефицитное состояние, что, в свою очередь, может привести к различным послеоперационным осложнениям, негативно влияющим на выживаемость. В литературе имеются единичные сообщения об изучении иммунного статуса больных раком желудка при операции гастроспленэктомии с расширенной лимфодиссекцией D2. Мало изучены иммунологические изменения на различных этапах ведения больных после таких оперативных вмешательств: до операции и на различных сроках после нее.

В статье дается краткий анализ анатомического и физиологического строения селезенки — одного из важных органов ретикулоэндотелиальной системы. Особое внимание обращено на иммунокомпетентные клетки. Подробно проанализированы наиболее важные с клинической точки зрения исследования о субпопуляциях клеток и гуморальных факторах противовирусных и противомикробных механизмов защиты в здоровом организме и у пациентов с OPSI-синдромом.

В обзоре приводятся данные о влиянии спленэктомии при гастрэктомиях по поводу рака желудка на возникновение послеоперационных осложнений, а также методов лечения осложнений, связанных со спленэктомией, применения иммуностимуляторов, аутолиенотрансплантации, методов лигирования селезеночной артерии, спленосохранной лимфодиссекции.

**Ключевые слова:** селезенка, иммунитет, иммунокомпетентные клетки, рак желудка, гастроспленэктомия, лимфодиссекция, аутолиенотрансплантация.

**Для цитирования:** Ахметзянов Ф.Ш., Гайнаншин Р.Р. Клеточные и гуморальные изменения после спленэктомии. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (5): 802–807. DOI: 10.17816/KMJ2018-802.

### Cellular and humoral changes after splenectomy

Akhmetzyanov F.Sh.<sup>1,2</sup>, Gaynanshin R.R.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Republican Clinical Oncology Center, Kazan, Russia

### Abstract

The work is devoted to the human immune system and state of immunity in patients after gastrectomy with splenectomy for gastric cancer. The gold standard of gastric cancer treatment is the surgical method with the use of extended lymphodissection D2. Often with proximal and total involvement of stomach, the removed block includes the spleen for better radicality. In the world literature, however, no common view of the necessity of splenectomy exists as later such patients develop immunodeficiency which can further lead to different postoperative complications negatively affecting survival. There are few studies of immunological changes of patients with gastric cancer after gastrosplenectomy with extended lymphodissection D2. Immunological changes are poorly studied in different stages of patient management after such operative interventions: before the operation and at various stages after it. The article gives a brief analysis of the anatomical and physiological structure of the spleen — one

of the important organs of the reticuloendothelial system. Great attention is paid to immunocompetent cells. The most important clinical studies on the subpopulations of cells and humoral factors of antiviral and antimicrobial mechanisms of protection in a healthy organism and in patients with OPSI-syndrome are analyzed in detail. The review presents the data on the influence of splenectomy in gastrectomy for gastric cancer on the development of postoperative complications as well as methods of treatment of complications associated with splenectomy, the use of immunostimulants, autolienotransplantation, methods of ligation of the splenic artery, and spleen-preserving lymphodissection.

**Keywords:** spleen, immunity, immunocompetent cells, gastric cancer, gastrosplenectomy, lymphodissection, autolienotransplantation.

**For citation:** Akhmetzyanov F.Sh., Gaynanshin R.R. Cellular and humoral changes after splenectomy. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (5): 802–807. DOI: 10.17816/KMJ2018-802.

Главную роль в иммунитете человека играет лимфоидный аппарат, где происходит лимфопоэз. Различают центральные органы иммунной системы — красный костный мозг, вилочковую железу, а также периферические органы и ткани — печень, селезенку, лимфатические узлы (ЛУ), лимфатические протоки. В этих органах вырабатываются иммунокомпетентные клетки, которые делятся на гранулоциты и агранулоциты. Незрелые Т-лимфоциты (CD3+, CD4+, CD8+) поступают из центральных иммунных органов в периферические, в которых «дозревают», циркулируют в кровотоке, распознают антигены и осуществляют клеточный и гуморальный ответ.

Селезенка считается одним из важных элементов иммунной системы организма, т.к. четверть лимфоцитов человека содержится в этом органе, при этом половина из них являются В-лимфоцитами, что определяет ее важную роль в гуморальном ответе [1, 2, 3, 4]. Иммунный аппарат селезенки имеет сложное анатомическое строение, в ней различают красную пульпу, составляющую до 80 % объема, и белую — от 15–20 %. В красной пульпе происходит преимущественно разрушение и фагоцитоз эритроцитов, поглощение макрофагами опсонизированных антителами клеток и микробов. Здесь же содержится большое количество плотно расположенных лимфоцитов, которые образуют белые узелки — белую пульпу, состоящую из макрофагально-лимфоидных клеток, которые создают опосредованный иммунный ответ против переносимых кровью антигенов. Красную пульпу от белой пульпы отделяет маргинальная зона, в последней содержится наибольшее количество Т- и В-лимфоцитов, кроме того, в ней имеются специализированные макрофаги. Антигены крови доставляются в маргинальный синус циркулирующими дендритными клетками маргинальной зоны или захватываются макрофагами. От сегрегации Т-лимфоцитов вокруг периартериальных лимфоидных муфт и расположения В-клеток

в фолликулах и маргинальных зонах зависит продукция стромальными клетками различных цитокинов и хемокинов [1, 2].

Считается, что недостаточность функции селезенки делает человека подверженным распространению инфекции инкапсулированными бактериями, такими как пневмококк и менингококк. Это может быть связано с тем, что в организме с нормальными функциями селезенки происходит адекватное очищение крови посредством опсонизации и фагоцитоза, в то время как у людей без селезенки данные механизмы нарушены [2].

Дендритные клетки селезенки подразделяются на зрелые и незрелые. Зрелые отличаются от незрелых тем, что способны представлять системе антигенов, тем самым активировать и стимулировать Т-клетки. В маргинальной зоне дендритные клетки активно фагоцитируют антигены и созревают, превращаясь в зрелые, затем перемещаются в белую пульпу (где имеется высокая концентрация Т-клеток — Т-клеточные зоны) и активизируют Т-хелперы. Подвергшиеся дифференцировке Т-хелперы, в свою очередь, стимулируют В-клетки, вырабатывающие антитела [5, 6].

Стромальные клетки селезенки выполняют, помимо каркасной, еще и регулируемую функцию, так как способны вырабатывать определенные цитокины, которые влияют на созревание НК-клеток [7]. Кроме того, по экспериментальным данным некоторых авторов, даже после пересадки стромальных клеток чужой селезенки происходит заполнение их клетками макроорганизма путем миграции лимфоидных элементов с формированием функциональных зон селезенки в виде пульпы и, практически, образованием новой селезенки, что снижает возможность возникновения тромбозомболических и септических осложнений [8].

В селезенке происходят процессы активации В-клеток. В-клетки, специфичные в отношении аутологических антигенов, не поступают

в фолликулы, они задерживаются в наружной зоне периартериоллярных лимфоидных муфт и гибнут [9]. Во время иммунного ответа на различные антигены происходит связывание специфического для В-лимфоцитов иммуноглобулинового рецептора, после чего движение всех В-клеток в наружной зоне периартериоллярных лимфоидных муфт значительно замедляется. В том случае, если не происходит взаимодействия с Т-клетками, необходимого для реализации иммунного ответа на тимус-зависимые антигены, активированные В-лимфоциты погибают. При наличии кооперации с Т-клетками незрелые В-клетки поступают преимущественно в фолликулы, где подвергаются дифференцировке в зародышевых центрах в ходе первичных иммунных ответов. При вторичных иммунных ответах В-клеток памяти на тимус-зависимые антигены наблюдается выраженная В-клеточная пролиферация и дифференцировка в плазматические клетки в пределах наружной зоны периартериоллярных лимфоидных муфт; фолликулярная В-клеточная пролиферация при этом несколько слабее, чем при первичных ответах [10].

Из всего вышеперечисленного следует, что селезенка выполняет две основные функции: очищает кровь от антигенов посредством активного фагоцитоза и производит большое количество антител [11]. Уникальной особенностью селезенки является и то, что фагоциты селезенки способны поглощать неопсонизированные антигены, в то время как основные клетки иммунной системы для фагоцитоза требуют комплекса антиген-антитело [12]. Это является важным звеном иммунного ответа против микроорганизмов на раннем этапе инфекционного процесса, когда в организме еще не выработались антитела против различных антигенов.

По данным многих авторов, при спленэктомии (СЭ) могут возникать нарушения, связанные с развитием иммунодефицитного состояния, со снижением содержания в крови иммунокомпетентных клеток (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD45RA+), компонентов комплемента (C3, C4), концентрации IgA, IgM, IgG, IgE; при этом отмечается повышение концентрации CD16+, CD57+, NK-клеток, ЦИК и практически не изменяется количество CD14+ [13–19]. Указанные изменения приводят к развитию постспленэктомического синдрома (OPSI-синдром), для которого характерна высокая подверженность организма бактериальным и вирусным инфекциям. Считается, что нарушения иммунитета после

спленэктомии могут быть более выраженными и длительными, и улучшение самочувствия и клинико-лабораторных показателей после спленэктомии в ряде случаев сменяется развитием иммунодефицитного состояния — постспленэктомический гипоспленизм (снижение общего тонуса и работоспособности, восприимчивость к вирусным, бактериальным, паразитарным и грибковым инфекциям). В периферической крови при этом наблюдается изменение размеров и формы эритроцитов, наличие телец Жолли, увеличение количества тромбоцитов, снижение содержания тафтсина в сыворотке. На этом фоне могут развиваться «непреодолимые (фатальные) постспленэктомические инфекции», в зарубежной литературе называемые OPSI-синдромом (overwhelming post-splenectomy infections) [20].

Есть сведения, что IgM играет важную роль в активации гибели опухолевых клеток посредством апоптоза [21], при этом известно, что в селезенке вырабатывается основное количество данных антител — IgM, активированных В-лимфоцитами [22]. Пролиферация В-лимфоцитов происходит под воздействием интерлейкинов ИЛ-2 и ИЛ-7, вырабатываемыми клетками селезенки.

Одним из основных факторов прогноза при раке желудка (РЖ) является лимфогенное метастазирование. В настоящее время золотым стандартом при операциях по поводу РЖ признано применение расширенных лимфодиссекций D2 (РЛД D2), что подразумевает удаление 12 групп ЛУ. Одним из основных элементов РЛД D2 является удаление ЛУ в области ворот селезенки, что требует выполнения гастроспленэктомии, где спленэктомия производится по принципиальным соображениям как элемент расширенной лимфодиссекции [23–26]. Авторы не установили влияния СЭ на развитие послеоперационных осложнений. Однако ряд исследователей придерживаются мнения, что применение СЭ не способствует улучшению результатов лечения, объясняя это ухудшением иммунного статуса больных с последующим увеличением частоты послеоперационных гнойно-септических осложнений: постспленэктомический гипоспленизм, OPSI-синдром-постспленэктомический сепсис, нарушения клеточного и гуморального иммунитета (уменьшение количества зрелых Т-лимфоцитов и CD4 клеток, снижение синтеза IgM, IgG, компонентов комплемента C3 и C4, а также концентрации ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и т.д.), что может привести к генерализации инфекционного процесса, развитию панкреатогенных

осложнений, поддиафрагмальных абсцессов, пневмоний, а также жизнеугрожающих состояний, таких как сепсис и перитонит. Этим же они объясняют невысокие показатели отдаленных результатов [27–30].

Некоторые авторы с целью коррекции иммунологических нарушений и во избежание указанных выше осложнений после хирургического удаления селезенки предлагают производить аутолиенотрансплантацию [15]. При этом отмечается снижение основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, но в меньшей степени. По данным некоторых авторов, снижается также частота развития гнойно-воспалительных осложнений [13, 31]. Данных о подобных исследованиях пациентов с онкологическими заболеваниями не выявлено.

Несмотря на положительный эффект аутолиенотрансплантации, при интраперитонеальном расположении трансплантата редко, но встречаются осложнения с частотой 1–3 %. Наиболее частые — ранние в виде нагноения зоны имплантации и псевдоабсцессов из-за лизиса имплантата, поздние — в виде некроза ауто-трансплантата и спаечной или обтурационной кишечной непроходимости вследствие генерализации интраперитонеального спленоза. Экстраперитонеальное расположение ткани пересаживаемой селезенки позволяет избежать всех этих осложнений, при этом сохраняя частично свою функцию [32, 33].

Помимо этого, для сохранения функции селезенки при гастрэктомиях по поводу РЖ был разработан метод спленосохранной РЛД D2 с удалением ЛУ 10 группы, что способствует снижению частоты послеоперационных осложнений, связанных со снижением иммунитета [34, 35]. Однако есть мнение, что спленосохранная РЛД D2 не снижает показателей послеоперационных осложнений, сложна в техническом выполнении, и существенной разницы в течении послеоперационных периодов нет [36].

Для стимуляции клеточного и гуморального иммунитета некоторые авторы предлагают применение иммуностимуляторов, таких как полиоксидоний, адаптивные ИЛ-2/ЛАК, цитокины [37, 38]. Это, по их мнению, способствует нормализации уровня CD<sup>+</sup> клеток, иммуноглобулинов, интерлейкинов, компонентов комплемента и т. д., ведущей к уменьшению послеоперационных осложнений. Кроме того, считается, что для профилактики OPSI-синдрома необходима длительная антибиотикотерапия в течение первых двух лет после СЭ [39] либо пожизненный прием антибиотиков.

Есть мнение, что возникновение послеоперационных осложнений связано не столько со снижением иммунитета после СЭ, сколько с неправильностью хирургической техники при перевязке селезеночных сосудов, что может привести к развитию панкреатогенных осложнений и поддиафрагмальных абсцессов. Во избежание данных последствий предложена методика, согласно которой селезеночная артерия (СА) перевязывается проксимальнее отхождения левой желудочно-сальниковой артерии от СА между левой желудочной и отходящей от селезеночной артерии последней крупной артерией к хвосту поджелудочной железы [25]. Помимо данной методики, РОНЦ им. Н.Н. Блохина разработал способ прецизионной обработки хвоста поджелудочной железы, где при лигировании СА конечные ветви нижнеполюсных артерий и вен сохранялись [26, 40]. Кроме того, для профилактики поддиафрагмальных абсцессов некоторые авторы предлагали дренирование левого поддиафрагмального пространства через мезоколон [36]. Предложенные методики позволяют в раннем и позднем послеоперационных периодах значительно снизить количество панкреатогенных осложнений, поддиафрагмальных абсцессов, пневмоний.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из вышеописанного можно сделать вывод, что основным методом лечения при раке желудка определенных локализаций является хирургический, в объеме ГЭ со спленэктомией и РЛД D2, что включает в себя удаление 1–12 групп лимфоузлов. Это приводит к удалению значительного количества лимфоидной ткани и периферического органа иммунной защиты, в результате чего в крови снижаются основные показатели концентрации Т- и В-лимфоцитов, однако, вопросы о влиянии спленэктомии на частоту развития гнойно-септических осложнений и ближайшие и отдаленные результаты остаются противоречивыми.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. *Иммунная система человека*. Медицина. 1996; 302 с. [Sapin M.R., Etingen L.E. *The human immune system*. Meditsina. 1996; 302 p. (In Russ.)]
2. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober J.S. *Cellular and molecular Immunology*. W.B. Saunders company. 1996; 28–32.
3. Kim M., McConnell F., Gaspal F. et al. Function of CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>-cell in relation to B- and T-zone stroma in

- spleen. *Blood*. 2007; 109 (4): 1602–1610. DOI: 10.1182/ blood-2006-04-018465.
4. Mebius R., Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nat. Rev. Immunol.* 2005; 5: 606–616. DOI: 10.1038/nri1669.
5. O'Neill H.C., Wilson H., Quah B. et al. Dendritic cell development in long-term spleen stromal cultures. *Stem Cell*. 2004; 22 (4): 475–486. DOI: 10.1634/stemcells.22-4-475.
6. Crowley M., Reilly C., Lo D. Influence of lymphocytes on the presence and organization of dendritic cell subsets in the spleen. *J. Immunol.* 1999; 163 (9): 4894–4900. PMID: 10528191.
7. Briard D., Brouty-Boye D., Azzarone B. Fibroblasts from human spleen regulate NK cell differentiation from blood CD34+ progenitors via cell surface IL-15. *J. Immunol.* 2002; 168 (9): 4326–4332. DOI: 10.4049/jimmunol.168.9.4326.
8. Галибин О.В., Беляева И.Г., Доильнищина О.В. Хирургическая коррекция постспленэктомического синдрома. *Цитология*. 2001; 43 (4): 332. [Galibin O.V., Belyaeva I.G., Doil'nitsyna O.V. Surgical correction of post-splenectomy syndrome. *Tsitologiya*. 2001; 43 (4): 332. (In Russ.)]
9. Cyster J.C., Goodnow C.C. Antigen-induced exclusion from follicles and anergy are separate and complementary processes that influence peripheral B cell fate. *Immunity*. 1995; 3 (6): 691–701. DOI: 10.1016/1074-7613(95)90059-4.
10. Mebius R.E., Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nat. Rev. Immunol.* 2005; 5 (8): 606–616. DOI: 10.1038/nri1669.
11. Timens W., Leemans R. Splenic autotransplantation and the immune system. Adequate testing required for evaluation of effect. *Ann. Surg.* 1992; 215 (3): 256–260. DOI: 10.1097/0000658-199203000-00010.
12. Pabst R. The spleen in lymphocyte migration. *Immunol. Today*. 1988; 9 (2): 43–45. DOI: 10.1016/0167-5699(88)91258-3.
13. Масляков В.В., Киричук В.Ф., Чуманов А.Ю. Изменения иммунного статуса в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных при травме селезенки. *Новости хирургии*. 2011; 19 (1): 32–36. [Maslyakov V.V., Kirichuk V.F., Chumanov A.Yu. Changes in the immune status in the immediate postoperative period in patients operated for spleen injury. *Novosti khirurgii*. 2011; 19 (1): 32–36. (In Russ.)]
14. Brady M.S., Rogatko A., Dent L.L. et al. Effect of Splenectomy on Morbidity and Survival Following Curative Gastrectomy for Carcinoma. *Arch. Surg.* 1991; 126 (3): 359–364. DOI: 10.1001/archsurg.1991.01410270105017.
15. Okuno K., Tanaka A., Shigeoka H. et al. Suppression of T-cell function in gastric cancer patients after total gastrectomy with splenectomy: implications of splenic autotransplantation. *Gastric Cancer*. 1999; 2 (1): 20–25. DOI: 10.1007/s101200050016.
16. Pavlova I., Bubnova L., Orlov M. et al. The influence of splenectomy on cell and humoral immunity: distant results. *Human Immunology*. 2000; 61 (1): 146.
17. Balsalobre B., Carbonell-Tatay F. Cellular immunity in splenectomized patients. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 1991; 1 (4): 235–238. PMID: 1669582.
18. Karakantza M., Theodorou G.I., Mouzaki A. et al. In vitro study of the long-term effects of post-traumatic splenectomy on cellular immunity. *Scand. J. Immunol.* 2004; 59 (2): 209–219. DOI: 10.1111/j.0300-9475.2004.01379.x.
19. Passlick B., Izbicki J.R., Wadhas C. et al. Posttraumatic splenectomy does not influence human peripheral blood mononuclear cell subsets. *J. Clin. Lab. Immunol.* 1991; 34 (4): 157–161. PMID: 1668282.
20. Hansen K., D. Singer. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: postsplenectomy sepsis revisited. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2001; 4 (2): 105–121. DOI: 10.1007/s100240010145.
21. Brandlein S., Lorenz J., Ruoff N. et al. Human monoclonal IgM antibodies with apoptotic activity isolated from cancer patients. *Hum. antibodies*. 2002; 11 (4): 107–119. DOI: 10.3233/HAB-2002-11401.
22. Di Sabatino A., Rosado M., Ciccocioppo R. et al. Depletion of immunoglobulin M memory B cells is associated with splenic hypofunction in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterology*. 2005; 100 (8): 1788–1795. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41939.x.
23. Maruyama K., Okabayashi K., Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World Journal of Surgery*. 1987; 11 (4): 418–425. DOI: 10.1007/BF01655804.
24. Otsuji E., Yamagushi T., Sawai K. et al. End results of simultaneous pancreatectomy, splenectomy and total gastrectomy for patients with gastric carcinoma. *Br. J. Cancer*. 1997; 75 (11–12): 1219–1223. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690285.
25. Ахметзянов Ф.Ш., Рувинский Д.М., Ахметзянова Ф.Ф., Каулгуд Х.А. Спленэктомия в хирургическом лечении рака желудка. *Поволжский онкологический вестник*. 2014; 2: 9–26. [Akhmetzyanov F.Sh., Ruvinskiy D.M., Akhmetzyanova F.F., Kaulgud Kh.A. Splenectomy in the surgical treatment of gastric cancer. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik*. 2014; 2: 9–26. (In Russ.)]
26. Туркин И.Н., Давыдов М.М., Давыдов М.И. Влияет ли спленэктомия при раке желудка на частоту развития панкреатогенных осложнений? *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2013; 24 (1): 31–34. [Turkin I.N., Davydov M.M., Davydov M.I. Does splenectomy affect the incidence of pancreatic complications in stomach cancer? *Vestnik RONTs im. N.N. Blohina RAMN*. 2013; 24 (1): 31–34. (In Russ.)]
27. Brady M.S., Rogatko A., Dent L.L., Shiu M.H. Effect of splenectomy on morbidity and survival following curative gastrectomy for carcinoma. *Arch. surgery*. 1991; 126 (3): 359–364. DOI: 10.1001/archsurg.1991.01410270105017.
28. Bonekamp J.J., Shongun I., Welvaart K. et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet*. 1995; 345 (8952): 745–748. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)90637-1.
29. Wanebo H.J., Kennedy B.J., Winchester D.P. et al. Role of splenectomy in gastric cancer surgery: adverse effect of elective splenectomy on longterm survival. *J. Am. Coll. Surg.* 1997; 185 (2): 177–184. DOI: 10.1016/S1072-7515(01)00901-2.
30. Cuschieri A., Weeden S., Fielding J. et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Br. J. Cancer*. 1999; 79 (9–10): 1522–1530. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690243.
31. Гладинец М.М., Садыков А.К., Маратова А.Т. и др. Хирургическая тактика при повреждениях селезенки. *Наука и здравоохранение*. 2013; 1: 16–17. [Gladinets M.M., Sadykov A.K., Maratova A.T. et al. Surgical tactics for spleen injuries. *Nauka i zdavoookhranenie*. 2013; 1: 16–17. (In Russ.)]
32. Seufert R.M. Autotransplantation of the spleen. *Langenbecks Archiv für Chirurgie*. 1986; 369 (1): 393–397. DOI: 10.1007/BF01274397.
33. Апарцин К.А., Панасюк А.И., Григорьев Е.Г. Осложнения аутоотрансплантации ткани селезенки. *Сибирский медицинский журнал*. 1995; 1 (1): 10–13.

[Apartsin K.A., Panasyuk A.I., Grigor'ev E.G. Complications of autotransplantation of the spleen tissue. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 1995; 1 (1): 10–13. (In Russ.)]

34. Стилиди И.С., Неред С.Н., Глухов Е.В. Спленосохранная D2 лимфодиссекция в хирургии рака тела и проксимального отдела желудка. *Анналы хирургии*. 2012; 1: 52–57. [Stilidi I.S., Nered S.N., Glukhov E.V. Spleen-preserving D2 lymphodissection in the surgery of the cancer of body and the proximal part of the stomach. *Annaly khirurgii*. 2012; 1: 52–57. (In Russ.)]

35. Schwarz R.E. Spleen-preserving splenic hilar lymphadenectomy at the time of gastrectomy for cancer: technical feasibility and early results. *J. Surg. Oncol.* 2002; 79 (1): 73–76. DOI: 10.1002/jso.10036.

36. Джураев М.Д., Умарова А.Т., Мирзараимова С.С. и др. Влияние принципиальной спленэктомии на результаты расширенной гастрэктомии. *Сибирский онкологический журнал*. 2009; (2): 60–63. [Dzhuraev M.D., Umarova A.T., Mirzaraimova S.S. et al. The effect of principled splenectomy on the result of the extended gastrectomy. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2009; (2): 60–63. (In Russ.)]

37. Масляков В.В., Громов М.С., Киричук В.Ф. и др. Способ коррекции иммунологических осложнений после спленэктомии. *Фундаментальные исследования*.

2012; 5 (1): 80–85. [Maslyakov V.V., Gromov M.S., Kirichuk V.F. et al. Method of correction of immunological complications after splenectomy. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012; 5 (1): 80–85. (In Russ.)]

38. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Пахоменко К.В., Хичева Г.А. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационным и интраоперационным облучением. *Практическая онкология*. 2001; 3 (7): 35–43. [Berdov B.A., Skoropad V.Yu., Pakhomenko K.V., Khicheva G.A. Combined treatment of stomach cancer with preoperative and intraoperative radiotherapy. *Prakticheskaya onkologiya*. 2001; 3 (7): 35–43. (In Russ.)]

39. Davies J.M., Lewis M.P., Wimperis J. et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. *Br. J. Haematol.* 2011; 155 (3): 308–317. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08843.x.

40. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Давыдов М.М. *Энциклопедия хирургии рака желудка*. М.: Изд-во ЭКСМО. 2011; 536 с. [Davydov M.I., Turkin I.N., Davydov M.M. *Encyclopedia khirurgii raka zheludka*. (Encyclopedia of surgery of stomach cancer.) Moscow: EKSMO Publ. 2011; 536 p. (In Russ.)]