

В.В. МАСЛЯКОВ ¹, В.Ф. КИРИЧУК ², А.Ю. ЧУМАНОВ ¹

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА В БЛИЖАЙШЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПРИ ТРАВМЕ СЕЛЕЗЕНКИ

ГОУ ВПО «Саратовский государственный военно-медицинский институт» ¹,

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет» ²,

Российская Федерация

Цель. Изучить изменения иммунного статуса у пациентов после различных операций на поврежденной селезенке в ближайшем послеоперационном периоде.

Материал и метод. Изучение изменений иммунного статуса, возникающих в ближайшем послеоперационном периоде, проведено у 45 пациентов, оперированных по поводу повреждений селезенки. Из общего количества пациентов 15-ти выполнена спленэктомия, 15-ти – спленэктомия была дополнена аутолиентрансплантацией путем пересадки кусочков селезенки размером 1,5 см³ в ткань большого сальника, 15-ти проведены органосохраняющие операции (ОСО) с использованием лазерной техники. Группу сравнения составили 18 относительно здоровых людей того же возраста и пола. Исследования у пациентов проводились на 1, 3, 5, 7 и 10 послеоперационные сутки.

Результаты. Установлено, что у пациентов после различных операций на травмированной селезенке в ближайшем послеоперационном периоде отмечаются изменения в иммунном статусе. Выявленные изменения более выражены у пациентов после спленэктомии, менее выражены у пациентов после органосохраняющих операций и аутолиентрансплантации.

Заключение. У пациентов после различных операций на травмированной селезенке в ближайшем послеоперационном периоде отмечаются изменения в иммунном статусе.

Ключевые слова: селезенка, иммунный статус, послеоперационный период

Objectives. To study the immune status of the patients after different surgeries on the injured spleen in the nearest postoperative period.

Methods. Investigation of the immune status changes occurring in the nearest postoperative period was carried out in 45 patients operated because of the spleen injury. In 15 of the total patients splenectomy was done; in 15 – splenectomy with autolientransplantation with transplanting spleen pieces of 1, 5 cm³ in size in the greater omentum tissue; in the rest 15 – organ-saving surgeries with laser technique application were carried out.

Results. It is established that patients after various operations on the injured spleen in the nearest postoperative period have changes in the immune status. The revealed changes are more marked in the patients after splenectomy and less marked in the patients after organ-saving surgeries and autolientransplantation.

Conclusions. Changes in the immune status are seen in patients after various surgeries on the injured spleen in the nearest postoperative period.

Keywords: spleen, immune status, postoperative period

Введение

Повреждение селезенки в абдоминальной хирургии занимает одно из ведущих мест. Специфичность строения селезенки обуславливает значительное кровотечение даже при небольших повреждениях капсулы и делает невозможным применение общехирургических методов гемостаза. В большинстве случаев операцией выбора при травматических повреждениях селезенки является спленэктомия. После сообщения в 1952 г. King и Shumacher о фатальном постспленэктомическом сепсисе принятая доктрина, диктующая выполнение спленэктомии при

травматических повреждения селезенки, впервые подверглась критике. С этого момента расширилось изучение иммунологических и физиологических функций селезенки в свете постспленэктомических осложнений [1]. В настоящее время все клинические проявления, в той или иной мере связанные со спленэктомией, объединены в синдром постспленэктомического гипоспленизма [2]. Постспленэктомический гипоспленизм в раннем послеоперационном периоде определяется повышенной восприимчивостью к хирургической инфекции, плевро-легочными осложнениями [3]. С целью предотвращения подобных осложнений в настоящее время пред-

ложены различные органосохраняющие операции, а при невозможности их применения – аутолиентрансплантация. Вместе с тем, многие вопросы, связанные с изменением иммунного статуса у пациентов после различных операций на поврежденной селезенке в ближайшем послеоперационном периоде остаются малоизученными.

Цель исследования – изучить изменения иммунного статуса у пациентов после различных операций на поврежденной селезенке в ближайшем послеоперационном периоде.

Материал и методы

Изучение изменений иммунного статуса, возникающих в ближайшем послеоперационном периоде, проведено у 45 пациентов, оперированных по поводу повреждений селезенки. Из общего количества пациентов 15-ти выполнена спленэктомия, 15-ти – спленэктомия была дополнена аутолиентрансплантацией путем пересадки кусочков селезенки размером 1,5 см³ в ткань большого сальника, 15-ти проведены органосохраняющие операции (ОСО) с использованием лазерной техники. Группу сравнения составили 18 относительно здоровых людей того же возраста и пола. Исследования пациентов проводились на 1, 3, 5, 7 и 10 послеоперационные сутки. Возраст пациентов, оперированных по поводу травмы селезенки, варьировал от 15 до 45 лет. Соотношение мужчин и женщин составило 3:1,5. Более половины больных (51,4%) находилось в наиболее трудоспособном возрасте: от 20 до 40 лет.

При изучении влияния выбранной операции на иммунный ответ организма определяли следующие показатели: субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, дифференцирующихся в селезенке; количество в периферической крови лимфоцитов, несущих медиаторы CD3 (зрелые Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксические Т-клетки), CD16 (натуральные киллеры), CD20 (В-клетки), а также соотношение CD4/CD8. Изучение названных показателей выполняли с помощью проточной цитофлуориметрии с моноклональными антителами.

Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводили турбидиметрическим методом. Для этого исследования применяли 3,5% раствор полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 Д (США) в фосфатном буфере (рН 8,4). Результаты учитывали на спек-

трометре СФ-46 при длине волны 450 нм и выражали в условных единицах.

Состояние активности комплемента как фактора неспецифической защиты и связующего звена между иммунной системой и системой гемостаза определялось по классическому методу 50% гемолиза (С¹H₅₀). Общее содержание IgG, М, А определялось по методу простой радиальной иммунодиффузии по Mancini [4]. Определение общего уровня IgE проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) [5].

Для статистической обработки использовался пакет программ Statistica 6.0. Применялись параметрические и непараметрические методы анализа. При обработке результатов исследования производили расчет средней арифметической величины (М), стандартной средней ошибки среднего (m) и стандартного отклонения (StdDv). Сравнительный анализ полученных данных проводился при помощи непараметрического метода, применялся тест Mann-Whitney (U-критерий).

Результаты и обсуждение

При проведении анализа полученных данных нами установлено, что в первые послеоперационные сутки, не зависимо от выполненной операции, не регистрируются изменения как в клеточном, так и в гуморальном звене системы иммунитета. Все полученные показатели соответствовали данным, полученным в группе относительно здоровых людей (группа сравнения).

При изучении анализируемых показателей в динамике нами установлено, что на третьи послеоперационные сутки показатели гуморального звена системы иммунитета не претерпевали изменений во всех группах и соответствовали данным, полученным в группе сравнения. В то же время, при изучении показателей клеточного иммунитета, отмечается статистически достоверные уменьшение количества лимфоцитов, несущих рецепторы CD3, CD4 и CD16 (таблицы 1, 2, 3). Следует отметить, что характер выполненной операции не влиял на выявленные изменения, которые отмечены во всех группах.

Показатели гуморального звена системы иммунитета, полученные на пятые послеоперационные сутки, представлены в таблице 4.

Как видно из данных, представленных в таблице 4, у пациентов после спленэктомии отмечается статистически достоверное уменьшение

Таблица 1

Показатели клеточного звена системы иммунитета у пациентов после аутолиентрансплантации на третьи послеоперационные сутки (M ± m)

Показатель	Результаты в группах				p
	сравнения (n = 18)		после аутолиентрансплантации (n = 15)		
	%	Абс. число	%	Абс. число	
CD 3	61 ± 0,3	1,6 ± 0,4 × 10 ⁹ /л	56 ± 0,1	1,4 ± 0,4 × 10 ⁹ /л	<0,05
CD 4	48 ± 0,4	1,3 ± 0,3 × 10 ⁹ /л	45 ± 0,2	1,0 ± 0,5 × 10 ⁹ /л	<0,05
CD 8	15 ± 0,6	0,4 ± 0,2 × 10 ⁹ /л	15 ± 0,4	0,4 ± 0,2 × 10 ⁹ /л	>0,05
CD 16	15 ± 0,4	0,5 ± 0,3 × 10 ⁹ /л	13 ± 0,5	0,2 ± 0,1 × 10 ⁹ /л	<0,05
CD 20	8 ± 0,1	0,3 ± 0,2 × 10 ⁹ /л	9 ± 0,3	0,4 ± 0,1 × 10 ⁹ /л	>0,05
CD4/CD8	1,6 ± 0,3		1,7 ± 0,4		>0,05

Таблица 2

Показатели клеточного звена системы иммунитета у пациентов после спленэктомии на третьи послеоперационные сутки (M ± m)

Показатель	Результаты в группах				p
	сравнения (n = 18)		после спленэктомии (n = 15)		
	%	Абс. число	%	Абс. число	
CD 3	61 ± 0,3	1,6 ± 0,4 × 10 ⁹ /л	56 ± 0,1	1,4 ± 0,4 × 10 ⁹ /л	<0,05
CD 4	48 ± 0,4	1,3 ± 0,3 × 10 ⁹ /л	45 ± 0,2	1,0 ± 0,5 × 10 ⁹ /л	<0,05
CD 8	15 ± 0,6	0,4 ± 0,2 × 10 ⁹ /л	15 ± 0,4	0,4 ± 0,2 × 10 ⁹ /л	>0,05
CD 16	15 ± 0,4	0,5 ± 0,3 × 10 ⁹ /л	13 ± 0,5	0,2 ± 0,1 × 10 ⁹ /л	<0,05
CD 20	8 ± 0,1	0,3 ± 0,2 × 10 ⁹ /л	9 ± 0,3	0,4 ± 0,1 × 10 ⁹ /л	>0,05
CD4/CD8	1,6 ± 0,3		1,7 ± 0,4		>0,05

Таблица 3

Показатели клеточного звена системы иммунитета у пациентов после органосохраняющих операций на третьи послеоперационные сутки (M ± m)

Показатель	Результаты в группах				p
	сравнения (n = 18)		после ОСО (n = 15)		
	%	Абс. число	%	Абс. число	
CD 3	61 ± 0,3	1,6 ± 0,4 × 10 ⁹ /л	58 ± 0,1	1,3 ± 0,2 × 10 ⁹ /л	<0,05
CD 4	48 ± 0,4	1,3 ± 0,3 × 10 ⁹ /л	46 ± 0,2	0,8 ± 0,5 × 10 ⁹ /л	<0,05
CD 8	15 ± 0,6	0,4 ± 0,2 × 10 ⁹ /л	15 ± 0,4	0,4 ± 0,2 × 10 ⁹ /л	>0,05
CD 16	15 ± 0,4	0,5 ± 0,3 × 10 ⁹ /л	14 ± 0,5	0,3 ± 0,1 × 10 ⁹ /л	<0,05
CD 20	8 ± 0,1	0,3 ± 0,2 × 10 ⁹ /л	9 ± 0,3	0,4 ± 0,1 × 10 ⁹ /л	>0,05
CD4/CD8	1,6 ± 0,3		1,7 ± 0,4		>0,05

Таблица 4

Показатели гуморального звена системы иммунитета у пациентов, оперированных на поврежденной селезенки, полученные на пятые послеоперационные сутки (M ± m)

Название показателей	сравнения (n = 18)	Результаты в группах		
		после ОСО (n = 15)	после аутолиентрансплантации (n = 15)	после спленэктомии (n = 15)
Ig A, г/л	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,8	1,3 ± 0,8	1,1 ± 0,8*
Ig G, г/л	6,3 ± 0,4	6,2 ± 0,9	6,2 ± 0,9	6,2 ± 0,9
Ig M, г/л	2,4 ± 0,3	2,2 ± 0,7	2,2 ± 0,7	2,2 ± 0,7
Ig E, г/л	1,4 ± 0,3	1,8 ± 0,8	1,8 ± 0,8	1,2 ± 0,8
Общее количество комплемента, МЕ/мл	221 ± 0,4	223 ± 0,7	223 ± 0,7	119 ± 0,4*
C3 – фракция комплемента, г/л	12,5 ± 0,6	13,5 ± 0,8	13,5 ± 0,8	11,2 ± 0,8*
C4 – фракция комплемента, г/л	0,18 ± 0,6	0,17 ± 0,7	0,17 ± 0,7	0,15 ± 0,7*
ЦИК, у. е.	30 ± 0,4	32 ± 0,8*	32 ± 0,8*	32 ± 0,8*

Примечание: * - знак статистической достоверности (p < 0,05) по сравнению с данными группы сравнения

Таблица 5

Показатели гуморального звена системы иммунитета, полученные на седьмые послеоперационные сутки у пациентов после различных операций на поврежденной селезенке (M ± m)

Название показателей	сравнения (n = 18)	после ОСО (n = 15)	Результаты в группах	
			после аутолиентрансплантации (n = 15)	после спленэктомии (n = 15)
Ig A, г/л	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,8	1,3 ± 0,8	1,1 ± 0,8*
Ig G, г/л	6,3 ± 0,4	6,2 ± 0,9	6,2 ± 0,9	5,2 ± 0,9*
Ig M, г/л	2,4 ± 0,3	2,2 ± 0,7	2,2 ± 0,7	2,2 ± 0,7
Ig E, г/л	1,4 ± 0,3	1,8 ± 0,8	1,8 ± 0,8	1,2 ± 0,8
Общее количество комплемента, МЕ/мл	221 ± 0,4	119 ± 0,2*	118 ± 0,2*	119 ± 0,4*
C3 – фракция комплемента, г/л	12,5 ± 0,6	10,2 ± 0,4*	9,8 ± 0,4*	11,2 ± 0,8*
C4 – фракция комплемента, г/л	0,18 ± 0,6	0,15 ± 0,4*	0,13 ± 0,4*	0,15 ± 0,7*
ЦИК, у. е.	30 ± 0,4	32 ± 0,8*	32 ± 0,8*	32 ± 0,8*

Примечание: * - знак статистической достоверности ($p < 0,05$) по сравнению с данными группы сравнения

количества IgA, общего количества комплемента, его C3- и C4-фракций, в то же время отмечается увеличение ЦИК. В группе пациентов после ОСО и аутолиентрансплантации исследуемые показатели соответствовали данным группы сравнения, однако, зарегистрировано незначительное, но статистически достоверное увеличение ЦИК.

При изучении показателей клеточного иммунитета на пятые послеоперационные сутки нами установлено, что все показатели, не зависимо от выполненной операции, не изменялись и соответствовали данным, полученным на третьи послеоперационные сутки.

Полученные результаты показателей гуморального звена системы иммунитета на седьмые послеоперационные сутки у пациентов после различных операций на поврежденной селезенке представлены в таблице 5.

Из данных, представленных в таблице 5, видно, что у пациентов после спленэктомии отмечается статистически достоверное уменьшение количества IgA, IgG, общего количества

комплемента, его C3- и C4-фракций. В то же время у пациентов после ОСО и аутолиентрансплантации отмечается статистически достоверное снижение количества общего комплемента, его C3- и C4-фракций. Это снижение, по нашему мнению, может быть проявлением травматической болезни. Необходимо отметить, что во всех группах отмечается статистически достоверное увеличение ЦИК.

Показатели клеточного иммунитета, полученные на седьмые послеоперационные сутки представлены в табл. 6, 7 и 8.

Из данных, представленных в таблице 6, видно, что у пациентов после ОСО к седьмым послеоперационным суткам остается сниженным количество лимфоцитов, несущих рецепторы CD3, одновременно с этим отмечается уменьшение количества лимфоцитов, несущих рецепторы CD4, CD20.

У пациентов после аутолиентрансплантации отмечается снижение количества лимфоцитов, несущих рецепторы CD16 и CD20, при этом остается сниженным количество лимфоцитов, не-

Таблица 6

Показатели клеточного звена системы иммунитета у пациентов после органосохраняющих операций на седьмые послеоперационные сутки (M ± m)

Показатель	Результаты в группах				p
	сравнения (n = 18)		после ОСО (n = 15)		
	%	Абс. число	%	Абс. число	
CD 3	61 ± 0,3	1,6 ± 0,4 × 10 ⁹ /л	52 ± 0,1	1,0 ± 0,2 × 10 ⁹ /л	<0,05
CD 4	48 ± 0,4	1,3 ± 0,3 × 10 ⁹ /л	41 ± 0,2	0,6 ± 0,5 × 10 ⁹ /л	<0,05
CD 8	15 ± 0,6	0,4 ± 0,2 × 10 ⁹ /л	15 ± 0,4	0,4 ± 0,2 × 10 ⁹ /л	>0,05
CD 16	15 ± 0,4	0,5 ± 0,3 × 10 ⁹ /л	11 ± 0,5	0,1 ± 0,1 × 10 ⁹ /л	<0,05
CD 20	8 ± 0,1	0,3 ± 0,2 × 10 ⁹ /л	7 ± 0,3	0,2 ± 0,1 × 10 ⁹ /л	<0,05
CD4/CD8		1,6 ± 0,3		1,7 ± 0,4	>0,05

Таблица 7

Показатели клеточного звена системы иммунитета у пациентов после аутолиентрансплантации на седьмые послеоперационные сутки (M ± m)

Показатель	Результаты в группах				p
	Сравнения (n = 18)		после аутолиентрансплантации (n = 15)		
	%	Абс. число	%	Абс. число	
CD 3	61 ± 0,3	1,6 ± 0,4×10 ⁹ /л	52 ± 0,1	1,0 ± 0,2×10 ⁹ /л	<0,05
CD 4	48 ± 0,4	1,3 ± 0,3×10 ⁹ /л	41 ± 0,2	0,6 ± 0,5×10 ⁹ /л	<0,05
CD 8	15 ± 0,6	0,4 ± 0,2×10 ⁹ /л	15 ± 0,4	0,4 ± 0,2×10 ⁹ /л	>0,05
CD 16	15 ± 0,4	0,5 ± 0,3×10 ⁹ /л	11 ± 0,5	0,1 ± 0,1×10 ⁹ /л	<0,05
CD 20	8 ± 0,1	0,3 ± 0,2×10 ⁹ /л	7 ± 0,3	0,3 ± 0,1×10 ⁹ /л	<0,05
CD4/CD8	1,6 ± 0,3		1,7 ± 0,4		>0,05

Таблица 8

Показатели клеточного звена системы иммунитета у пациентов после спленэктомии на седьмые послеоперационные сутки (M ± m)

Показатель	Результаты в группах				p
	сравнения (n = 18)		после спленэктомии (n = 15)		
	%	Абс. число	%	Абс. число	
CD 3	61 ± 0,3	1,6 ± 0,4×10 ⁹ /л	56 ± 0,1	1,4 ± 0,4×10 ⁹ /л	<0,05
CD 4	48 ± 0,4	1,3 ± 0,3×10 ⁹ /л	45 ± 0,2	1,0 ± 0,5×10 ⁹ /л	<0,05
CD 8	15 ± 0,6	0,4 ± 0,2×10 ⁹ /л	15 ± 0,4	0,4 ± 0,2×10 ⁹ /л	>0,05
CD 16	15 ± 0,4	0,5 ± 0,3×10 ⁹ /л	13 ± 0,5	0,2 ± 0,1×10 ⁹ /л	<0,05
CD 20	8 ± 0,1	0,3 ± 0,2×10 ⁹ /л	9 ± 0,3	0,4 ± 0,1×10 ⁹ /л	>0,05
CD4/CD8	1,6 ± 0,3		1,7 ± 0,4		>0,05

сущих рецепторы CD3 (таблица 7).

В группе пациентов после спленэктомии существенных изменений не выявлено.

Полученные результаты на десятые послеоперационные сутки существенно не изменялись и соответствовали данным, полученным на седьмые послеоперационные сутки.

На основании представленных данных видно, что при травме селезенки, в ближайшем послеоперационном периоде, развиваются изменения как в гуморальном, так и в клеточном звене иммунитета.

Заключение

Наши исследования показывают, что у пациентов после различных операций на травмированной селезенке в ближайшем послеоперационном периоде, начиная с третьих послеоперационных суток, отмечаются изменения в клеточном звене системы иммунитета, проявляющиеся уменьшением количества лимфоцитов, несущих рецепторы CD3, CD4 и CD16 не зависимо от характера выполненной операции. На пятые сутки у пациентов после спленэктомии в гуморальном звене системы иммунитета зарегистрировано уменьшение количества IgA, IgG, общего количества комплемента, его C3- и C4-фракций, а у пациентов после ОСО и аутолиент-

рансплантации снижение количества общего комплемента, его C3- и C4-фракций, в тоже время количество IgA, IgG в этих группах не изменялось. Вместе с тем, показатели клеточного иммунитета не претерпевали изменений и соответствовали данным, полученным на третьи послеоперационные сутки. В клеточном звене на седьмые послеоперационные сутки в группе пациентов после ОСО происходило уменьшение количества лимфоцитов, несущих рецепторы CD4 и CD20, а после аутолиентрансплантации отмечалось снижение количества лимфоцитов, несущих рецепторы CD16 и CD20, при этом остается сниженным количество лимфоцитов, несущих рецепторы CD3. В гуморальном звене у пациентов после спленэктомии отмечается статистически достоверное уменьшение количества IgA, IgG, общего количества комплемента, его C3- и C4-фракций. У пациентов после ОСО и аутолиентрансплантации статистически достоверно снижены количества общего комплемента, его C3- и C4-фракций. Необходимо отметить, что во всех группах отмечается статистически достоверное увеличение ЦИК.

Таким образом, спленэктомия в ближайшем послеоперационном периоде приводит к более выраженным изменениям в гуморальном звене системы иммунитета. Вместе с тем характер операции не влиял на изменения в клеточном

звене системы иммунитета, где во всех группах зарегистрировано уменьшение количества зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов и натуральных киллеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buntain, W. L. Splenorrhaphy: changing concepts for the traumatized spleen / W. L. Buntain, H. B. Lynn // Surgery. – 2008. – Vol. 86. – P. 748-760.
2. Проблема послеоперационных гнойно-септических осложнений при травме живота с повреждением селезенки в свете иммунных нарушений / Э. Б. Усеинов [и др.] // Хирургия. – 2006. – № 2. – С. 69-71.
3. Шапкин, Ю. Г. Иммунный статус в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу повреждений селезенки / Ю. Г. Шап-

кин, В. Ф. Киричук, В. В. Масляков // Хирургия. – 2006. – № 2. – С. 14-17.

4. Mancini, G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Mancini // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2. – P. 235-254.

5. Павлов, С. Б. Иммуноферментный анализ. Интерпретация результатов / С. Б. Павлов // Клин. антибиотикотерапия. – 2000. – № 1. – С. 16-18.

Адрес для корреспонденции

413116, Российская Федерация,
Саратовская область, г. Энгельс,
ул. Ломоносова, д. 35, кв. 50,
тел. моб.: 890 30-23-71-69,
e-mail: maslyakov@inbox.ru,
Масляков В.В.

Поступила 1.07.2010 г.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

19-20 мая 2011 г. в городе Москве состоится IV Конгресс Московских хирургов
«Неотложная и специализированная хирургическая помощь»

Основные научно-практические направления

- Трансплантация органов,
- Детская хирургия,
- Детская травматология и ортопедия,
- Неотложная хирургия осложненной язвенной болезни,
- Хирургия ущемленных грыж передней брюшной стенки,
- Острый панкреатит,
- Диабетическая стопа (эндокринологическое, эндоваскулярное и хирургическое лечение),
- Хирургия хронического панкреатита,
- Сочетанная травма,
- Хирургия черепно-мозговой травмы,
- Хирургия позвоночника и спинного мозга,
- Хирургия нарушений мозгового кровообращения,
- Видеоэндоскопические методы в хирургии (видеосессия),
- Хирургия аневризм аорты,
- Хирургия ущемленных грыж передней брюшной стенки
- Обтурационная желтуха доброкачественного генеза
- Обтурационная желтуха при злокачественных заболеваниях

Дополнительная информация на сайте <http://heptoassociation.ru>