

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе  
«Витебский государственный  
ордена Дружбы народов  
медицинский университет»

 Е.Г.Асирян  
15 апреля 2024

### **Отзыв оппонирующей организации**

учреждения образования «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет» на диссертационную работу Шишло Иосифа Феликсовича «Перитонит после онкологических операций: причины, диагностика, лечение и прогноз», представленную в Совет по защите диссертаций Д 03.18.05 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия

Работа выполнена в рамках инициативной НИР «Разработать и внедрить в клиническую практику новые подходы к диагностике и хирургическому лечению послеоперационного перитонита, оптимизировать антимикробную терапию осложненных интраабдоминальных инфекций у онкологических пациентов» (дата регистрации: 28.12.2020; № 20201907) на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (сроки выполнения: 01.10.2020–31.03.2021). Тема диссертационного исследования соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь № 166 от 22.04.2015 п. 4 «Медицина, фармацевтика, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний» и п. 2 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы» (согласно Указу Президента Республики Беларусь № 156 от 07.05.2020).

### **Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки, по которой она представлена к защите**

Диссертационная работа Шишло И.Ф. «Перитонит после онкологических операций: причины, диагностика, лечение и прогноз», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по своей цели, задачам, положениям, выносимым на защиту, методам содержанию, выводам полностью соответствует отрасли «медицинские

науки» и паспорту специальности «14.01.17 – хирургия».

### **Научный вклад соискателя в решение научной проблемы с оценкой его значимости**

Диссертационное исследование Шишло И.Ф направлено на решение важной научно-практической и медико-социальной проблемы современной абдоминальной хирургии – разработку и внедрение новых методов оказания медицинской помощи при послеоперационном перитоните пациентам с онкологическими заболеваниями. Актуальность темы исследования не вызывает сомнений; она определяется неудовлетворительными результатами лечения. Все научные положения, выносимые автором на защиту, обладают научной новизной и практической значимостью.

Соискателем получены новые сведения, касающиеся особенностей послеоперационного перитонита у пациентов с новообразованиями органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Исследование, проведенное на достаточно большом клиническом материале, позволило установить причины различных исходов послеоперационного перитонита, определить наиболее проблемные вопросы диагностики и хирургического лечения осложнения в зависимости от локализации опухоли.

При изучении возможностей выявления перитонита у пациентов после операций были определены ультразвуковые, рентгеновские и лабораторные критерии дефекта полого органа, на основе которых разработаны новые способы диагностики осложнения. Изучение эффективности стандартных и оригинальных методик дало возможность создать алгоритм диагностики послеоперационного перитонита с определением показаний к релапаротомии.

Важнейшим аспектом исследования соискателя явилась разработка и внедрение в практику инновационного подхода к хирургическому лечению послеоперационного перитонита, заключающегося в устранении источника инфекции с одномоментным восстановлением (сохранением) непрерывности желудочно-кишечного тракта у пациентов, осложнение у которых развилось после операций на верхних отделах пищеварительной системы. Стоит отметить, что в работе имеются данные об эффективности аналогичных операций и при перитоните, вследствие несостоятельности швов анастомозов в дистальных отделах кишечника.

Стратифицировав операции по ликвидации источника инфекции на радикальные и паллиативные, в ретроспективном анализе на большом клиническом материале автором доказана эффективность эмпирической антибактериальной терапии при совпадении ее с этиотропной и отсутствие пользы от эскалации неадекватного стартового антимикробного лечения. Подтверждена ведущая роль радикальной хирургической санации в

снижении летальности не зависимо от адекватности антибактериальной терапии и приоритетного возбудителя. Новым явились данные о возможности достичь существенного снижения летальности у пациентов с послеоперационным перитонитом от антимикробной терапии только при нерадикальной санации очага инфекции.

Анализ антимикробной терапии в сочетании с микробиологическими данными позволил автору прийти к заключению, что в условиях антибиотикорезистентности бактерий терапию послеоперационного перитонита, необходимо начинать антибиотиком, способным преодолевать устойчивость основных возбудителей внутрибрюшной инфекции, а именно, энтеробактерий. Убедительно показано, что стандартом антибактериальной терапии послеоперационного перитонита энтеробактериальной этиологии должны быть карбапенемы, проявляющие высокую активность к основным бактериям кишечной группы – кишечной палочке и клебсиелле.

Показана роль неферментирующих грамотрицательных бактерий в микробной этиологии послеоперационного перитонита у онкологических пациентов, трудности эрадикации этих микроорганизмов при данном заболевании и вторичной нозокомиальной пневмонии.

Исследование достаточного количества клинического материала и микробиологических данных позволило соискателю обосновать значимость энтерококков в качестве возбудителей послеоперационного перитонита и необходимость различного подхода к эрадикации данных бактерий.

На большом клиническом материале показано, в каких случаях следует включать противогрибковое средство в режим антибактериальной терапии у онкохирургических пациентов с данным осложнением.

Установлено, что рассчитывать на существенное снижение летальности от антимикробной терапии у пациентов с перитонитом можно лишь только тогда, когда эмпирическое лечение совпадает с этиотропным. В этой связи в изучены возможности предсказания у пациентов устойчивых форм микроорганизмов, являвшихся возбудителями перитонеальной инфекции. Установлены факторы риска инфицирования брюшины резистентными микроорганизмами, что дало возможность разработать прогностические модели, позволяющие определить микробную этиологию перитонита на этапе релапаротомии. Валидация и клиническая апробация методов на пациентах, у которых возбудителями перитонита были неферментирующие грамотрицательные бактерии, энтерококки, грибы рода *Candida*, показала информативность и значимость разработанных моделей, позволила верно определить этиологию инфекции и назначить адекватную антимикробную терапию во всех наблюдениях.

В сравнительном клиническом исследовании доказан эффективный

вариант хирургического пособия при перитоните, развившемся после радикальной цистэктомии – это разобщение мочевого и/или кишечного тракта.

Новизна разработок автора, касающихся диагностики, хирургического лечения и прогнозирования послеоперационного перитонита, подтверждена 12 патентами на изобретения, выданных НЦИС Республики Беларусь.

Рассматриваемая соискателем научная проблема несомненно имеет прикладной характер. По материалам диссертационного исследования утверждено 5 инструкций по применению. Практическая значимость работы, заключающаяся в обосновании, разработке и внедрении в практику новых способов диагностики и хирургического лечения послеоперационного перитонита, позволила улучшить непосредственные результаты.

Полученные новые научные результаты в процессе проведения диссертационного исследования и основанные на них выводы и практические рекомендации повышают эффективность диагностики и лечения пациентов с послеоперационным перитонитом. Объем проведенных исследований, использование современных методов научного анализа с применением объективных статистических методов оценки полученных данных свидетельствует о достоверности результатов проведенной научной работы. Детально проанализировав диссертационную работу Шишло И.Ф., можно дать высокую оценку ее научной и практической значимости.

**Конкретные научные результаты (с указанием их новизны и практической значимости), за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень**

Диссертационная работа Шишло И.Ф. «Перитонит после онкологических операций: причины, диагностика, лечение и прогноз», является завершенным научным исследованием, содержащим новые научные результаты, совокупность которых вносит значительный вклад в развитие хирургии – оказание медицинской помощи пациентам с перитонитом после хирургического лечения злокачественных новообразований органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Автором разработаны оригинальные методы диагностики послеоперационного перитонита, а именно: амилазный способ – диагностика перитонита после операций на верхних отделах пищеварительного тракта; креатининовый тест – выявление послеоперационного мочевого перитонита; ультразвуковое исследование брюшной полости в динамике – диагностика перитонита у пациентов без дренажей в брюшной полости, а также комбинированный рентгеноэндоскопический метод. Конечным результатом работы явилось создание алгоритма диагностики послеоперационного



перитонита, применение которого позволило правильно определить показания к релапаротомии у 86,8% пациентов.

Доказана эффективность нового подхода к хирургическому лечению перитонита после онкологических операций на желудке, состоящего в применении разработанных и внедренных в практику методов устранения источника инфекции с сохранением или восстановлением непрерывности пищеварительного тракта. Это касается следующих разработанных операций: резекция пищевода-кишечного соустья с формированием нового анастомоза между пищеводом и тонкой кишкой с помощью сшивающего аппарата при несостоятельности швов пищевода-кишечного анастомоза; иссечение краев изъязвления культи желудка с последующим его ушиванием при прободной язве; экстирпация культи желудка после его резекции с формированием пищевода-кишечного и межкишечного анастомозов при несостоятельности желудочно-кишечного анастомоза или некрозе культи. Применение разработанных методов лечения позволило достичь 100% выживаемости у оперированных пациентов.

Аргументирован и рекомендован к применению наиболее действенный вариант хирургического лечения перитонита, развившегося после цистэктомии, состоящий в разобщении мочевого и/или кишечного тракта, позволяющий спасти жизнь пациенту.

Установленные причинные факторы летальности при перитоните после операций по поводу опухолей женской половой сферы свидетельствуют о необходимости активной хирургической тактики при подозрении на интраабдоминальную инфекцию.

Определена роль цефалоспоринов III поколения и карбапенемов как средств эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с перитонитом после онкологических операций. Доказано, что стандартом эмпирической антибактериальной терапии послеоперационного перитонита энтеробактериальной этиологии должны быть карбапенемы, проявляющие высокую активность к основным бактериям кишечной группы.

Показано, что высокий уровень резистентности неферментирующих грамотрицательных бактерий к антибиотикам разных классов не позволяет осуществлять эффективную антибактериальную терапию вторичного послеоперационного перитонита.

Доказана этиологическая значимость энтерококков как возбудителей перитонеальной инфекции и необходимость дифференцированного подхода к эрадикации данных бактерий. Показана эффективность антиэнтерококковой терапии при послеоперационном энтерококковом перитоните, позволяющая снизить летальность при нерадикальной хирургической санации очага.

Установлена связь интраабдоминального кандидоза с летальностью у

онкохирургических пациентов; доказана необходимость превентивной противогрибковой терапии, что позволяет улучшить непосредственные результаты лечения пациентов с послеоперационным перитонитом.

Разработанные и апробированные прогностические модели, созданные на основе установленных независимых факторов риска инфицирования брюшины проблемными микроорганизмами, такими, как: энтеробактерии-продуценты бета-лактамаз расширенного спектра, неферментирующие грамотрицательные бактерии, энтерококки и грибы рода *Candida* дают возможность с точностью в 60,6–73,1% определить микробную этиологию перитонита у конкретного пациента и назначить адекватную терапию не дожидаясь результатов микробиологического исследования.

Диссертационная работа Шишло И.Ф. по новизне научных результатов и положений, выносимых положений, соответствует требованиям пункта 19 и пункта 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560.

Ученую степень доктора медицинских наук по специальности 14.00.17 – хирургия и отрасли – медицинские науки рекомендуется присудить Шишло И.Ф. за новые, научно обоснованные результаты и положения, включая:

разработку оригинальных способов диагностики послеоперационного перитонита, основанных на выявлении дефекта полого органа, позволивших создать алгоритм диагностики с определением показаний к релапаротомии;

разработку и внедрение в клиническую практику новой концепции хирургического лечения послеоперационного перитонита, что позволило улучшить непосредственные результаты лечения;

доказательство эффективности разобщения мочевого и/или кишечного тракта при хирургическом лечении перитонита, развившегося после цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря;

клинико-микробиологическое обоснование значимости энтерококков, неферментирующих грамотрицательных бактерий и грибов рода *Candida* в качестве возбудителей послеоперационного перитонита у онкологических пациентов;

получение новых сведений об этиологической структуре и чувствительности к антимикробным средствам возбудителей инфекции у онкологических пациентов с послеоперационным перитонитом, позволивших предложить рациональные схемы эмпирической антибиотикотерапии.

обоснование необходимости превентивной противогрибковой терапии при послеоперационном перитоните у онкохирургических пациентов;

разработку и апробацию прогностических моделей, позволяющих

определить микробную этиологию послеоперационного перитонита на этапе релапаротомии.

Полученные соискателем новые данные в совокупности вносят значительный вклад в решение важной научной проблемы хирургии – улучшению качества оказания медицинской помощи онкологическим пациентам с послеоперационным перитонитом.

Результаты диссертационного исследования имеют целевую практическую направленность. Впервые разработаны, апробированы и внедрены в клиническую практику учреждений здравоохранения Республики Беларусь новые методы хирургического лечения послеоперационного перитонита при раке желудка, что подтверждается актами о внедрении.

Все вышеизложенное определяет высокую научную и практическую значимость представленного диссертационного исследования.

### **Замечания по диссертации**

Принципиальных замечаний научного и методологического характера по представленной диссертации нет. Единичные погрешности в тексте стилистического характера обсуждены с автором работы.

### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Анализируемое диссертационное исследование Шишло И.Ф. носит многоплановый комплексный характер, основными вопросами которого являются диагностика, хирургическое лечение и антимикробная терапия перитонита после онкологических операций. Работа выполнена с использованием современного методического подхода к проведению исследования на основе использования информативных методов анализа и инструментальной диагностики. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Результаты исследований и разработанные практические рекомендации отражены в выводах и положениях, выносимых на защиту. Выводы, полученные соискателем на достаточно большом числе клинических наблюдений (сведения о 494 пациентах с вторичным перитонитом), логично вытекают из результатов данного исследования. Они соответствуют сформулированным цели и задачам, основным научным положениям, выносимым на защиту.

Представленное научное исследование является завершенным, самостоятельно выполненным научным трудом и содержит обоснованный всесторонний анализ полученных соискателем результатов с использованием современных методов статистики. Следует отметить существенный вклад непосредственно самого диссертанта в проведение научных исследований,

завершившихся выявлением принципиально новых данных, касающихся возможностей диагностики, эффективного хирургического и антимикробного лечения послеоперационного перитонита в условиях многопрофильной онкологической клиники. Все это свидетельствует о высокой научной квалификации автора.

Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемых к оформлению диссертационных исследований. Диссертация написана в общепринятом стиле, материал работы изложен последовательно, корректно. Сформулированные выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов исследования, обоснованы и достоверны. В автореферате отражены основные положения диссертационной работы.

Результаты диссертации Шишло И.Ф. опубликованы в 71 научной работе, из них одна монография, 23 печатных статьи в журналах и сборниках, в том числе 18 статей в журналах, включенных в перечень ВАК, а также 30 тезисов докладов в материалах съездов и конференций. Утверждено 5 инструкций по применению. Получено 12 патентов Республики Беларусь на изобретения. Общий объем монографии и 18 публикаций, отвечающих требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, составляет 22,8 авторских листа.

Полнота изложения научных результатов диссертации в опубликованных работах достаточная.

Включенные в диссертацию основные результаты исследований доложены соискателем на 27 научных мероприятиях в виде тезисов, устных и стендовых докладов в нашей стране и за рубежом.

На основании изучения диссертационной работы и автореферата Шишло И.Ф., анализа доклада, представленного научному собранию, ответов на вопросы можно заключить, что его научная квалификация соответствует требованиям, предъявляемым к соискателю ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.

### **Рекомендации по практическому применению результатов диссертации**

Практические рекомендации по использованию результатов диссертации базируются на конечной научно-технической продукции, на которую получено 22 акта о внедрении в практическое здравоохранение и образовательную деятельность.

Использование в клинической практике разработанного алгоритма диагностики послеоперационного перитонита позволяет снизить затраты и сократить сроки обследования пациентов.

Перспективным является применение нового метода диагностики



послеоперационного перитонита с помощью динамического ультразвукового исследования брюшной полости с использованием объективного критерия – сравнения объемов жидкостных скоплений, что позволяет не инвазивно определить у пациента развивающееся осложнение.

Разработанные новые операции с сохранением целостности желудочно-кишечного тракта после ликвидации перитонита при определенных показаниях могут быть эффективными, позволяющими снизить летальность и затраты на лечение.

При перитоните, развившемся после цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря, целесообразно выполнение операции с разобщением мочевого и/или кишечного тракта, что позволяет спасти жизнь пациенту.

Рациональный подход к назначению пациентам антимикробных средств, особенно с профилактической целью после плановой операции, позволяет не допустить роста устойчивых форм микроорганизмов.

Перспективным также представляется разработка эффективных схем антибиотикотерапии послеоперационного перитонита, основанных на прогнозировании резистентных возбудителей.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Шишло Иосифа Феликсовича «Перитонит после онкологических операций: причины, диагностика, лечение и прогноз», представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершенным, квалификационным, самостоятельно выполненным научным исследованием. Работа соответствует паспорту специальности 14.01.17 – хирургия и содержит новые научно-обоснованные результаты, обеспечивающие решение важной научно-практической проблемы – разработку и внедрение в практическое здравоохранение нового комплексного подхода к диагностике и лечению онкологических пациентов с послеоперационным перитонитом, позволяющего обеспечить качественное оказание медицинской помощи таким пациентам. По своей актуальности, цели, объему исследованного материала, новизне и научно-практической значимости полученных результатов работа полностью соответствует требованиям п. п. 20 и 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь № 560 от 17.11.2004 и требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Ученая степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия может быть присуждена Шишло И.Ф. за совокупность новых научных результатов по обеспечению качественного оказания медицинской

помощи онкологическим пациентам с послеоперационным перитонитом, включающих:

создание и внедрение в клиническую практику алгоритма диагностики послеоперационного перитонита, основанного на анализе эффективности стандартных и разработанных способов выявления дефекта полого органа, что позволило верно определить показания к релапаротомии у 86,8% пациентов;

обоснование и разработку новой концепции хирургического лечения послеоперационного перитонита, заключающейся в одномоментном восстановлении (сохранении) непрерывности пищеварительного тракта после устранения источника инфекции;

выявление различий в этиологической структуре и чувствительности к антибиотикам возбудителей у пациентов с вторичным перитонитом, что явилось основанием для рационального использования средств эмпирической антибактериальной терапии;

доказательство значимости адекватной антибактериальной терапии в комплексном лечении пациентов с послеоперационным перитонитом при нерадикальной хирургической санации очага инфекции;

доказательство эффективности хирургического лечения перитонита у пациентов после радикальной цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря, заключающегося в разобщении мочевого и/или кишечного тракта, позволившего снизить летальность в сравнении с релапаротомией, состоящей в сохранении мочевого резервуара и/или непрерывности кишечника.

клинико-микробиологическое обоснование значимости энтерококков, неферментирующих грамотрицательных бактерий и грибов рода *Candida* в качестве возбудителей перитонита у онкологических пациентов;

доказательство эффективности эмпирической антимикробной терапии с включением системного антимикотика при лечении онкохирургических пациентов с послеоперационным перитонитом;

разработку и апробацию прогностических моделей, основанных на установленных независимых факторах риска инфицирования брюшины энтеробактериями-продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра, неферментирующими грамотрицательными бактериями, энтерококками и грибами рода *Candida*, позволяющих с точностью в 60,6-73,1% определить послеоперационный перитонит, вызванный тем или иным микроорганизмом.

Доклад Шишло Иосифа Феликсовича и проект отзыва оппонировавшей организации, подготовленный экспертом, заслушаны и обсуждены в соответствии с приказом ректора университета № 40-нир от 08.04.2024 г. на научном межкафедральном собрании учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,

состоявшемся 15.04.2024 г., протокол № 8.

Проведено открытое голосование по утверждению отзыва. На заседании научного собрания присутствовало 25 сотрудников, их них 11 докторов медицинских наук, 10 кандидатов медицинских наук, 3 кандидата биологических наук, 1 кандидат ветеринарных наук. В голосовании приняли участие 25 сотрудников, имеющие ученую степень.

Итоги голосования: «за» – 25, «против» – нет, «воздержались» – нет.

Председатель научного собрания,  
заведующий кафедрой онкологии с курсом  
ФПК и ПК учреждения образования  
«Витебский государственный ордена  
Дружбы народов медицинский университет»,  
доктор медицинских наук, доцент

Е.А.Шляхтунов

Эксперт, профессор кафедры общей хирургии  
учреждения образования «Витебский  
государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет»,  
доктор медицинских наук, доцент

В.Л.Денисенко

Секретарь научного собрания,  
доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом  
ФПК и ПК учреждения образования  
«Витебский государственный ордена  
Дружбы народов медицинский университет»,  
кандидат медицинских наук, доцент

С.Н.Ермашкевич

Личную подпись

*Шляхтунова Е.А., Денисенко В.Л., Ермашкевича С.Н.*

**ЗАВЕРЯЮ**

Старший инспектор по кадрам

15.04.2024



*А.М. Коровкина*