

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента – на диссертацию Шишло Иосифа Феликсовича «Перитонит после онкологических операций: причины, диагностика, лечение и прогноз», представленную в совет Д 03.18.05 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия

**Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите.**

Диссертационная работа Шишло И.Ф. «Перитонит после онкологических операций: причины, диагностика, лечение и прогноз» является законченным научным исследованием, посвященным одной из актуальных проблем хирургии – послеоперационному перитониту. По своей цели, задачам, положениям, выносимым на защиту, и выводам полностью соответствует отрасли «медицинские науки» и паспорту специальности «14.01.17 – хирургия», (область исследований: пункт 4 – инфекции в хирургии: септический шок, сепсис, перитонит... и пункт 9 – предоперационная подготовка и ведение послеоперационного периода).

### **Актуальность темы диссертации**

Диссертационное исследование Шишло И.Ф. посвящено одной из наиболее сложных проблем хирургии – диагностике и лечению послеоперационного перитонита у пациентов с онкологическими заболеваниями. Летальность при этом осложнении не имеет тенденции к снижению и достигает 60% и выше. Снижения летальности можно достигнуть только своевременно предпринятыми и правильными лечебными технологиями, своевременной диагностикой и путем понимания роли биологических и эпидемиологических факторов. Вместе с тем проблемы диагностики послеоперационного перитонита обусловлены отсутствием характерных симптомов в раннем периоде после операции у подавляющего большинства пациентов при использовании стандартных методов.

Основным методом лечения послеоперационного перитонита является операция, эффективность которой определяются контролем источника инфекции. Недостатком такой операции является нерадикально выполненная санация. Особенно это актуально для послеоперационного перитонита, латентное развитие и поздняя диагностика которого приводят к тому, что релапаротомия часто предпринимается с опозданием, когда радикально санировать очаг инфекции не представляется возможным, а биологические факторы стресс-ответа на операцию и функционального резерва вносят

большой вклад. Нерадикальные операции по поводу перитонита составляют от 17% до 47%, а летальность достигает 60 – 80%.

Проблема абдоминальной инфекции неразрывно связана с вопросами диагностики и лечения сепсиса. В этой связи рациональной антибактериальной терапии принадлежит не меньшая чем хирургической санации роль в улучшении результатов лечения пациентов с послеоперационным перитонитом. Своевременно назначенная адекватная антибиотикотерапия вместе с хирургическими мероприятиями способна предотвратить или ограничить реакцию полиорганной недостаточности и улучшить прогноз выживания. Вместе с тем, в части рационального использования антимикробных средств при послеоперационном перитоните остаются неразрешенные проблемы. Эффективность антибактериального лечения ограничена устойчивостью микроорганизмов. Правильный выбор эмпирической антибактериальной терапии, эскалации и этиотропной терапии являются сложными современными задачами.

Таким образом, разработка новых эффективных методов диагностики и хирургического лечения послеоперационного перитонита, выбор средств эмпирической антибиотикотерапии с учетом вероятных патогенов и резистентности бактерий у пациентов с данным осложнением в настоящее время является весьма актуальной научно-прикладной задачей.

#### **Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту**

Получены новые сведения об особенностях этиологической структуры и чувствительности к антибиотикам возбудителей перитонеальной инфекции у пациентов с вторичным перитонитом. Определены причины различных исходов у онкологических пациентов с послеоперационным перитонитом. Впервые установлены ультразвуковые рентгеновские и лабораторные критерии дефекта полого органа, по которым можно идентифицировать осложнение; на их основе были разработаны автором 4 способа диагностики послеоперационного перитонита. Создан алгоритм диагностики послеоперационного перитонита, с помощью которого стало возможным с высокой точностью дополнять клинические показания к релапаротомии у пациентов с этим осложнением. Разработаны, внедрены в клиническую практику операции с одномоментным восстановлением непрерывности желудочно-кишечного тракта у пациентов с перитонитом, развившемся после хирургического лечения рака желудка. Данные технологии хирургического лечения перитонита следует оценивать, как инновационные. Доказана эффективность эмпирической антибактериальной терапии при совпадении ее с этиотропной и отсутствие эффекта от эскалации



неадекватного стартового лечения. Подтверждена ведущая роль радикальной хирургической санации в снижении летальности не зависимо от адекватности антибактериальной терапии у пациентов с послеоперационным перитонитом. Новыми представляются данные о возможности достичь снижения летальности от антимикробного лечения только при нерадикальной ликвидации источника перитонита. Клинико-микробиологически показано, что стандартом стартовой антибактериальной терапии послеоперационного перитонита энтеробактериальной этиологии должны быть карбапенемы. Определена роль неферментирующих грамотрицательных бактерий, энтерококков и грибов рода *Candida* в микробной этиологии пациентов с послеоперационным перитонитом. Доказана необходимость превентивной противогрибковой терапии у пациентов с данным осложнением. Разработаны и апробированы прогностические модели, позволяющие определить микробную этиологию послеоперационного перитонита на этапе релапаротомии. Доказан эффективный вариант хирургического пособия при перитоните, развившемся после радикальной цистэктомии. Установлены причинные факторы летальности при вторичном послеоперационном перитоните у онкогинекологических пациентов

Научная новизна подтверждена 12 патентами на изобретения.

### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертация представляет собой законченную научно-практическую работу, отвечающую требованиям, установленным Положением о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь. Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций обеспечена достаточным объемом клинических исследований, выполненных на современном уровне на достаточном клиническом материале (494 пациента с вторичным перитонитом, из них 401 – с послеоперационным). Для решения поставленных задач применялись современные методы клинической, инструментальной, микробиологической и лабораторной диагностики. Обоснованность результатов исследования основывается на достаточном объеме выполненных обследований. Использованные методики современны, корректны, позволили решить поставленные задачи, выявить взаимосвязи и закономерности, что позволило сформулировать выводы и практические рекомендации. Использовались информативные методы статистической обработки результатов исследования, позволяющие достаточно полно проанализировать полученные результаты.

Таким образом, материалы и методы исследования, использованные в работе, адекватны для решения поставленных задач. Основные положения диссертации соответствуют задачам исследования и базируются на полученных автором данных. Заключительные выводы и рекомендации обоснованы, достоверны и отражают содержание работы.

### **Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию**

Диссертационная работа имеет научную, практическую, социальную и экономическую значимость.

**Научная значимость** в первую очередь состоит в подтверждении ведущей роли радикальной хирургической санации в благоприятном исходе вторичного послеоперационного перитонита у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями. Новыми являются данные об эффективности адекватной антимикробной терапии у пациентов с этим осложнением при нерадикальной ликвидации источника инфекции. Разработаны оригинальные способы диагностики послеоперационного перитонита по биохимическим маркерам (амилазный и креатининовый тесты), ультразвуковой визуализации, рентгеноэндоскопической методике. Разработан алгоритм диагностики послеоперационного перитонита, применение которого позволило целенаправленно подходить к выбору способа выявления осложнения и определения показаний к релапаротомии. Разработан способ и метод хирургического лечения перитонита в результате несостоятельности пищеводно-кишечного анастомоза после гастрэктомии, состоящие в восстановлении непрерывности пищеварительного тракта после резекции соустья с помощью аппаратного пищеводно-кишечного шва. Разработан способ профилактики несостоятельности швов при ушивании прободной язвы культи желудка и способ ее ушивания. Эти способы легли в основу разработанного метода хирургического лечения перфоративной язвы культи желудка после его резекции по поводу рака. Для лечения перитонита, развившегося после резекции желудка вследствие несостоятельности швов гастроэнтероанастомоза и (или) некроза культи, разработан способ формирования пищеводно-кишечного анастомоза и способ наложения межтонкокишечного соустья. На их основе разработан и внедрен в клиническую практику метод хирургического лечения перитонита после операции по поводу рака желудка. Получены новые данные об этиологической структуре и чувствительности к антибиотикам основных внутрибрюшных клинически значимых аэробных микроорганизмов; изучен характер и исход вторичного перитонита в зависимости от вида



приоритетного патогена. Разработаны прогностические модели, позволяющие с высокой точностью определить вероятного возбудителя перитонита, что дает возможность включить эффективное антимикробное средство в режим антибактериальной терапии пациента, не дожидаясь результата микробиологического исследования.

Научная новизна разработок подтверждена 12 патентами Республики Беларусь на изобретение.

**Практическая значимость** полученных результатов заключается в разработке, обосновании и внедрении в практическое здравоохранение новых методов диагностики и хирургического лечения послеоперационного перитонита у онкологических пациентов, подтверждением которых стали утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь и внедрённые в клиническую практику 5 инструкций по применению в шести учреждениях здравоохранения: РНПЦ ОМР (6 актов о внедрении), учреждений здравоохранения «Витебский областной клинический онкологический диспансер» (5 актов о внедрении), «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» (4 акта о внедрении), «Витебская областная клиническая больница», «Брестский областной онкологический диспансер», онкологический диспансер УЗ «Барановичская центральная поликлиника» (по 1 акту о внедрении) – всего 18 актов о внедрении. Разработанные методы внедрены в образовательную деятельность на кафедре онкологии ГУО образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (сейчас – кафедра онкологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет») – 4 акта о внедрении.

**Экономическая и социальная значимость** полученных результатов диссертационного исследования состоит в снижении летальности при послеоперационном перитоните в онкологической хирургической практике, аргументированной возможности дальнейшего уменьшения летальных исходов и затрат на лечение у онкологических пациентов за счет применения созданного автором диагностического алгоритма, разработанных методов диагностики и хирургического лечения, доказанного персонафицированного включения соответствующих антимикробных средств в режим эмпирической терапии.

Таким образом, диссертационная работа Шишло И.Ф. решает важную научную и медико-социальную проблему, а именно – качественное оказание медицинской помощи онкологическим пациентам с послеоперационным перитонитом.

## **Полнота изложения научных результатов диссертации в опубликованных работах**

По результатам диссертационного исследования опубликована 71 научная работа: одна монография, 23 статьи в журналах и научных сборниках (в том числе 18 статей в журналах, включенных в перечень ВАК, из них 2 публикации в странах СНГ), 30 тезисов докладов в материалах съездов и конференций, 5 инструкций по применению, 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, составил 22,8 авторских листа.

Степень опубликованности научных результатов диссертации достаточная.

## **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав по результатам собственных исследований, заключения, списка использованных источников и приложений. Работа изложена на 261 странице машинописного текста содержит 3 приложения, 74 таблицы, 5 формул, иллюстрирована 30 рисунками. Список использованных источников содержит 318 наименований, включая 71 публикацию соискателя. Объем, занимаемый библиографическим списком, – 28 страниц, иллюстрациями – 11, таблицами – 23 и приложениями – 42 страницы.

Диссертационная работа и автореферат оформлены в соответствии с требованиями п. 25-26 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь и Инструкции о порядке оформления квалификационной научной работы (диссертации) на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, автореферата и публикаций по теме диссертации, утвержденной постановлением ВАК Республики Беларусь от 28.02.2014 г. № 3 (в редакции постановления ВАК Республики Беларусь от 22.08.2022 г. № 5)

## **Замечания по диссертации**

При условии, что исследование является интервенционным, не совсем ясен принцип формирования контрольных групп (ретроспективный, или проспективный, рандомизированный)?

При условии достаточного внимания к механистическому фактору хирургической тактики и эпидемиологическому фактору, какую роль в



полученных результатах сыграли биологические факторы травматизма операции и функционального резерва пациента?

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

Представленное диссертационное исследование является законченным квалификационным научным трудом, выполненным на высоком методическом и профессиональном уровне, показывает способность автора формулировать и решать актуальную медицинскую проблему, делать научно доказанные заключения. Выводы и практические рекомендации диссертации носят направленный практический аспект. Все это подтверждает, что научная квалификация Шишло И.Ф. соответствует требованиям, предъявляемым к соискателю ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.

### **Заключение**

Диссертационная работа Шишло Иосифа Феликсовича «Перитонит после онкологических операций: причины, диагностика, лечение и прогноз», является завершенным, самостоятельно выполненным квалификационным научным исследованием по специальности 14.01.17 – хирургия и содержит новые научно обоснованные результаты, использование которых обеспечит решение важной научно-практической проблемы – качественное оказание медицинской помощи онкологическим пациентам с послеоперационным перитонитом путем разработки и внедрения в практическое здравоохранение комплексного подхода к диагностике и лечению таких пациентов.

По своей актуальности, цели, объему исследованного материала, новизне и научно-практической значимости результатов исследования диссертационная 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 от 17.11.2004 № 560 (в ред. Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, посвящена концептуальному развитию одного из актуальных научно-практических направлений и содержит принципиально новые результаты, совокупность которых является крупным достижением в хирургии, имеет действительный экономический эффект и обеспечивает приоритет страны в повышении качества оказания медицинской помощи социально-значимых заболеваний.

Ученая степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия может быть присуждена соискателю за совокупность новых

научных результатов по обеспечению качественного оказания медицинской помощи онкологическим пациентам с послеоперационным перитонитом, включающих:

обоснование, разработку и внедрение в практическое здравоохранение алгоритма диагностики послеоперационного перитонита, созданного на основе результатов анализа эффективности стандартных и разработанных методов выявления дефекта полого органа, что дало возможность правильно определить показания к релапаротомии у 86,8% пациентов;

разработку нового подхода к лечению послеоперационного перитонита, состоящего в одномоментном выполнении восстановления непрерывности пищеварительного тракта или сохранения его целостности после ликвидации источника инфекции хирургическим путем;

выявление различий в структуре и чувствительности к антибиотикам возбудителей у пациентов с вторичным перитонитом, явившимся основанием для разработки схем рациональной эмпирической антибактериальной терапии;

установление существенного снижения летальности от адекватной антибактериальной терапии у пациентов с послеоперационным перитонитом при нерадикальной хирургической санации;

доказательство улучшения непосредственных результатов хирургического лечения, состоящего в разобщении мочевого и/или кишечного тракта, у пациентов с перитонитом, развившемся 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;

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

разработку и клиническую апробацию прогностических моделей, созданных на основе установленных независимых факторах риска инфицирования брюшины энтеробактериями-продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра, неферментирующими грамотрицательными бактериями, энтерококками и грибами рода *Candida*, которые позволяют с точностью в 60,6–73,1% определить микробную этиологию у конкретного пациента с послеоперационным перитонитом.



Выражаю свое согласие на размещение отзыва о диссертации на сайте учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Официальный оппонент:

Заместитель директора по хирургической работе  
государственного учреждения

Минский научно-практический центр

хирургии, трансплантологии и гематологии,

доктор медицинских наук, профессор



А.Е. Щерба

12.04.2024

