

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК 616.33/.34-006.6:617.55-089]:617-022(043.3) (476)

**ШИШЛО**  
**Иосиф Феликсович**

**ПЕРИТОНИТ ПОСЛЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ:  
ПРИЧИНЫ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.17 – хирургия

Минск 2024

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

**Научный консультант:** **Красный Сергей Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик НАН Беларуси, лауреат Государственной премии Республики Беларусь, заместитель директора по научной работе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

**Официальные оппоненты:** **Корик Владимир Евгеньевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры военно-полевой хирургии военно-медицинского института в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Щерба Алексей Евгеньевич**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по хирургической работе государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

**Якубцевич Руслан Эдуардович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 23 апреля 2024 года в 13.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.05 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел.: 302 16 21, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ марта 2024 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент



А.В. Жура

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время стало возможным оперировать онкологических пациентов, ранее считавшихся неоперабельными, выполнять сложные операции с резекцией и удалением смежных органов и тканей. Только за 2019 г. число пациентов, получивших лечение по радикальной программе, включая хирургическое, из числа вновь заболевших среди основных опухолевых локализаций брюшной полости и таза (желудок, тело матки, ободочная и прямая кишка) в Республике Беларусь составило около 6 тыс. [Океанов А.Е. и соавт., 2021]. Не исключены при этом тяжелые осложнения, такие как интраабдоминальные инфекции (ИАИ). Осложненные интраабдоминальные инфекции – нечастые осложнения хирургического лечения опухолей (1,1–5,1%), но последствия, которые они оказывают, в наибольшей степени сказываются как на непосредственных, так и отдаленных результатах [Tokunaga M. et al., 2013; Artinyan A. et al., 2015]. Послеоперационный перитонит (ПП) в онкологии, как одна из наиболее тяжелых форм осложненной ИАИ, характеризуется высокой летальностью (30–50% и выше) и остается одной из острых проблем клинической хирургии [Hutchins R. et al., 2004; Sartelli M. et al., 2015]. Раннее выявление ПП, определение показаний к релапаротомии остаются трудноразрешимыми задачами [van Ruler O. et al., 2011] из-за неспецифичности большинства симптомов инфекции [Lock J. et al., 2016].

Основным методом лечения ПП является операция, результаты которой зависят от своевременной диагностики осложнения и определяются контролем источника инфекции [Sartelli M. et al., 2015]. Предпочтительной стратегией лечения в настоящее время считается релапаротомия «по требованию» [Van Ruler O. et al., 2017]. Тактика ведения пациента с ПП строится на общехирургических принципах, специфика онкологического заболевания и операции обычно не учитываются.

Эффективность антибактериальной терапии (АБТ) в комплексном лечении ПП предопределяется начальной эмпирической терапией, но возможности ее ограничиваются резистентными возбудителями [Montravers P. et al., 1996; Seguin P. et al., 2010]. Для снижения летальности имеет значение раннее начало АБТ, с помощью которой важно охватить спектр потенциальных патогенов или так подобрать лечение, чтобы эмпирическая терапия совпадала с этиотропной [Barie P. et al., 2005; Eckmann C. et al., 2020], иначе трудно рассчитывать на благополучный исход [Tellor B. et al., 2016; Launey Y. et al., 2017]. Перспективным в этой связи представляется прогнозирование вероятных возбудителей ПП, к которым относятся микроорганизмы, не охваченные первой линией АБТ [Augustin P. et al., 2010; Dupont H. et al., 2015].

Совершенствование методов раннего выявления осложнения, разработка новых методов хирургического лечения ПП при локализации источника инфекции в верхнем этаже брюшной полости, выбор средств стартовой АБТ с учетом вероятных патогенов и резистентности бактерий являются актуальными вопросами онкохирургии, чему и посвящена данная работа.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

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; № гос. регистрации 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).

**Цель исследования** – улучшить непосредственные результаты лечения пациентов с онкологическими заболеваниями путем разработки новых методов оказания медицинской помощи при послеоперационном перитоните.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать госпитальную летальность при перитоните, развившемся после операций по поводу онкологических заболеваний; установить причины различных исходов осложнения; оценить вклад адекватной антибактериальной терапии и радикальной хирургической санации в снижении летальности.

2. Разработать алгоритм диагностики послеоперационного перитонита, включающий использование новых методов выявления осложнения и определения показаний к релапаротомии.

3. Разработать и внедрить в клиническую практику новые методы хирургического лечения перитонита, развившегося после онкологических операций на желудке.

4. Провести анализ этиологической структуры и чувствительности к антибиотикам кишечной палочки; определить место цефалоспоринов III поколения и карбапенемов в качестве средств эмпирической антимикробной терапии послеоперационного перитонита у онкологических пациентов.

5. Определить значимость неферментирующих грамотрицательных бактерий и энтерококков как возбудителей послеоперационного перитонита.

6. Оценить роль грибов рода *Candida* как фактора инфекции и колонизации брюшины у онкохирургических пациентов; обосновать показания к применению противогрибковых средств при послеоперационном перитоните.

7. Разработать прогностические модели послеоперационного перитонита, вызванного преимущественно энтеробактериями, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра; неферментирующими грамотрицательными бактериями; энтерококками и грибами рода *Candida*.

8. Определить характерные особенности оказания медицинской помощи онкоурологическим и онкогинекологическим пациентам с послеоперационным перитонитом, выделив основные причинные факторы летальности.

**Объект исследования:** пациенты с онкологическими заболеваниями, осложненные вторичным послеоперационным перитонитом; изоляты аэробных условно-патогенных микроорганизмов, выделенные из биологического материала пациентов с вторичным перитонитом.

**Предмет исследования:** непосредственные результаты хирургического лечения и антибактериальной терапии, данные методов инструментальной и лабораторной диагностики послеоперационного перитонита, результаты микробиологических исследований с определением вида возбудителя и его чувствительности к антимикробным средствам.

### **Научная новизна**

Разработаны новые способы диагностики послеоперационного перитонита, основанные на обнаружении дефекта полого органа, позволяющие выявить осложнение, не прибегая к инвазивным методам.

Создан новый алгоритм диагностики послеоперационного перитонита, позволяющий в зависимости от локализации онкологической операции, функционирования дренажей, состояния и локального статуса пациента применять наиболее информативные исследования для выявления осложнения и определения показаний к релапаротомии.

Доказана эффективность нового подхода к хирургическому лечению перитонита после онкологических операций на желудке, состоящего в применении разработанных методов устранения источника инфекции с сохранением или восстановлением непрерывности пищеварительного тракта.

Впервые показана роль адекватной антибактериальной терапии в снижении летальности у пациентов с вторичным послеоперационным

перитонитом, которая наблюдается лишь при нерадикальном устранении источника инфекции, при этом констатировано, что радикальная хирургическая санация вносит основной вклад в выживаемость.

Определена роль цефалоспоринов III поколения и карбапенемов как средств эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с перитонитом, развившемся после онкологических операций.

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

Выявлена роль энтерококков при послеоперационном перитоните у онкологических пациентов и необходимость дифференцированного подхода к эрадикации данных бактерий.

Установлена взаимосвязь интраабдоминального кандидоза с летальностью в онкохирургии; обоснована необходимость превентивной терапии системными антимикотиками при послеоперационном перитоните.

Впервые на основе установленных независимых факторов риска разработаны прогностические модели, позволяющие определить у конкретного пациента с послеоперационным перитонитом инфицирование брюшины определенным видом (родом) резистентных микроорганизмов.

Доказательно обоснован эффективный вариант хирургического лечения перитонита, развившегося после радикальной цистэктомии, состоящий в разобщении мочевого и/или кишечного тракта.

Впервые установлены причинные факторы летальности при вторичном послеоперационном перитоните у онкогинекологических пациентов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Летальность при перитоните после онкологических операций широко варьирует в зависимости от локализации опухоли (проксимальные отделы желудочно-кишечного тракта – 53,4%, дистальные отделы – 28,1%), причины осложнения (панкреонекроз – 76,9%, несостоятельность анастомозов – 44,9%, мезотромбоз – 34,5%, инфицирование при «держущих швах» – 17,9%), качества санирующей релапаротомии (радикальная – 13,9%, паллиативная – 73,6%) и антибактериальной терапии (адекватная – 14,3%, неадекватная – 60%), причем роль адекватной антибактериальной терапии (АБТ) в снижении летальности наблюдается лишь при нерадикальном устранении источника инфекции, тогда как основной вклад в выживаемость вносит радикальная хирургическая санация.

2. Созданный алгоритм диагностики послеоперационного перитонита позволяет правильно определять показания к релапаротомии у 86,8% пациентов на основе анализа эффективности типовых и разработанных

методов выявления дефекта полого органа: амилазный способ – для диагностики перитонита после операций на верхних отделах ЖКТ (точность 87,2%, AUC=0,837), креатининовый – для диагностики мочевого перитонита после операций на органах мочевыделительной системы (точность 88,2%, AUC=0,941), ультразвуковое исследование брюшной полости в динамике – для диагностики перитонита после операций у пациентов без дренажей (точность 87,5%, AUC=0,828), а также рентгеноэндоскопический метод.

3. Разработанный и внедренный в клиническую практику метод хирургического лечения несостоятельности пищеводно-кишечного анастомоза (ПКА) после гастрэктомии по поводу рака желудка, заключающийся в одномоментном восстановлении целостности пищеварительного тракта после резекции соустья путем формирования нового анастомоза между пищеводом и тонкой кишкой с помощью циркулярного сшивающего аппарата, позволяет достичь статистически значимого снижения летальности по сравнению со стандартной разобщающей операцией, состоящий в отграничении очага и формировании еюностомы для питания.

4. Разработанные и внедренные в клиническую практику методы хирургического лечения перитонита, развившегося после резекции желудка, состоящие в сохранении или восстановлении непрерывности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), позволяют исключить случаи летального исхода по сравнению с ушиванием перфорации (летальность 66,8%). К ним относятся: иссечение краев изъязвления культи желудка с последующим его ушиванием при прободной язве и экстирпация культи желудка после его резекции с формированием пищеводно-кишечного и межтонкокишечного анастомозов при несостоятельности гастроэнтероанастомоза или некрозе культи.

5. Антибактериальную терапию послеоперационного перитонита следует начинать антибиотиком карбапенемового ряда, характеризующимся высокой активностью к энтеробактериям, поскольку цефалоспорины III поколения в 37–75% случаев не охватывают весь спектр вероятных аэробных возбудителей, а включение амикацина в режим лечения, как и эскалация карбапенемами, не влияют на исход заболевания. Роль неферментирующих грамотрицательных бактерий в этиологии послеоперационного перитонита предопределяется эффективностью антибактериальной терапии в отношении данных патогенов. Клиническая значимость энтерококков как возбудителей послеоперационного перитонита подтверждается пользой от использования схем антибактериальной терапии, содержащих средства с активностью против данных бактерий.

6. Включение системного антимиотика в режим комбинированной антимикробной терапии послеоперационного перитонита у онкохирургических пациентов является фактором, улучшающим исход заболевания, существенно снижая летальность (с 40,7% до 24,2%). Радикальная хирургическая санация,

играющая определяющую роль в эрадикации кандид и уменьшении летальных исходов, вместе с адекватной антибактериальной терапией, включая противогрибковую, позволяет статистически значимо (с 68,8% до 16,7%) понизить летальность при послеоперационном кандидозном перитоните.

7. Разработанные прогностические модели на основе установленных независимых факторов риска инфицирования брюшины энтеробактериями-продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС), неферментирующими грамотрицательными бактериями (НФГОб), ампициллин-резистентными энтерококками и грибами рода *Candida* дают возможность с точностью в 60,6–73,1% у конкретного пациента на этапе эмпирической антибактериальной терапии определить микробную этиологию послеоперационного перитонита.

8. При перитоните, развившемся после радикальной цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря, целесообразно выполнение релапаротомии с разобщением мочевого и/или кишечного тракта, поскольку данный тип операции позволяет статистически значимо снизить летальность (с 60% до 21,4%) в сравнении с вмешательством, состоящим в сохранении мочевого резервуара и/или непрерывности кишечника.

#### **Личный вклад соискателя ученой степени в результаты диссертации с отграничением их от соавторов совместных исследований и публикаций**

Личное участие автора в выполнении диссертационного исследования состояло в обосновании темы работы, формулировке цели и задач, разработке дизайна исследования, обработке медицинской документации и создании электронных баз данных. Изучено и проанализировано 494 медицинские карты пациентов. Самостоятельно проведен анализ данных микробиологических, инструментальных и клинических методов исследования. Автор являлся ответственным исполнителем инициативной НИР, в рамках которой выполнена диссертационная работа, личный вклад – 95%. Автором лично проведены статистическая обработка данных и анализ полученных результатов, оформлена диссертация, вклад соискателя – 100%. Совместно с научным консультантом академиком НАН Беларуси Красным С.А. сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, личный вклад – 95%. Результаты диссертационного исследования опубликованы в монографии [1–А], вклад автора – 60%. В публикациях, посвященных патогенезу ПП, разработке новых методов диагностики и принципов его лечения [10–А; 12–А; 13–А; 14–А; 15–А; 19–А; 24–А; 57–А; 58–А; 65–А; 66–А; 69–А; 70–А] вклад автора составил 90%. Личный вклад автора в разработку, внедрение и опубликование результатов применения операций по устранению источника перитонита с сохранением целостности ЖКТ [34–А; 42–А; 55–А; 56–А 59–А; 60–А; 61–А; 62–А; 63–А] –



95%; по хирургическому лечению перитонита, развившегося после цистэктомии [6–А; 17–А; 43–А] – 70%. Результаты клинико-микробиологических исследований отражены в публикациях [3–А; 5–А; 8–А; 11–А; 18–А; 49–А] с вкладом автора 80%. Разработаны и апробированы прогностические модели, основанные на независимых факторах риска инфицирования брюшины энтеробактериями-продуцентами БЛРС, НФГОБ, энтерококками и грибами рода *Candida*, личный вклад автора составил 90%.

Микробиологические исследования выполнялись на базе клинико-диагностической лаборатории РНПЦ ОМР (заведующий: доктор биологических наук, профессор Державец Л.А.). Клиническую интерпретацию полученных данных выполняли совместно с врачами бактериологической лаборатории, личный вклад – 60%. На предложенные и разработанные автором методы диагностики, прогнозирования и лечения совместно с соавторами и единолично получено 12 патентов на изобретения [60–71–А], оформлено 5 инструкций по применению [55–59–А], суммарный личный вклад составил от 63 до 100%.

#### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Материалы диссертации были доложены и обсуждены на следующих съездах, конгрессах и конференциях: Международная научно-практическая конференция «Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам», 27–28 мая 2003 г., Минск; III съезд онкологов и радиологов СНГ, 25–28 мая 2004 г., Минск; XII научно-практическая региональная с международным участием конференция урологов «Инфекции в урологии», 12–13 мая 2005 г., Харьков; Республиканская научно-практическая конференция «Профилактика и лечение госпитальных инфекций. Резистентность микроорганизмов к химиопрепаратам», 15 декабря 2006 г., Минск; Actualități în diagnosticul și tratamentul contemporan al tumorilor organelor reproductive la femei: Șimpoz. nat. dedicat memoriei prof. I.V. Bohman, 25–26 septembrie 2008, Кишинев; Научно-практическая конференция с международным участием «Современные подходы к антибактериальной терапии ВБИ и инфекционного эндокардита», 30–31 марта 2008 г., Минск; I Международный конгресс по онкохирургии, 28–31 мая 2008 г., Краснодар; Международная научно-практическая конференция «Современные проблемы инфекционной патологии человека», 22–23 октября 2009 г., Минск; VI съезд онкологов и радиологов СНГ, 1–4 октября 2010 г., Душанбе; XIV съезд хирургов Республики Беларусь, 11–12 ноября 2010 г., Витебск; заседание Общественного объединения «Белорусское общество онкологов», 24 ноября 2010 г., РНПЦ ОМР, Минск; The 17<sup>th</sup> International meeting of the European society for gynecological oncology (ESGO), 11–14 September, 2011, Milan; IV съезд онкологов Республики Беларусь, 3–5 ноября 2011 г., Минск;

Научно-практическая конференция РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 13 сентября 2012 г., Минск; выездное заседание Общественного объединения «Белорусское общество онкологов», 14 сентября 2012 г., Могилев; V съезд онкологов Республики Беларусь, посвященный 100-летию Н.Н. Александрова, 9 июня 2017 г., Минск; Республиканская научно-практическая конференция, посвященная 70-летию онкологической службы Витебской области «Актуальные вопросы диагностики и лечения опухолей печени и поджелудочной железы», 2 ноября 2017 г., Витебск; X съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 23–25 апреля 2018 г., Сочи; XI съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 23–25 апреля 2020 г., Казань; Научно-практическая конференция, посвященная 60-летию РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 12 ноября 2020 г., Минск; внеочередной XII съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова, 7–9 апреля 2021 г., Москва; III научно-практическая онлайн-конференция «Парадигмы лекарственной терапии у онкологических больных», 21–22 мая 2021 г., Обнинск; Научные сессии БГМУ: 27.01.2011 г., 25.01.2022 г., Минск; IV съезд онкологов и радиологов Республики Узбекистан, 21–22 мая 2022 г., Нукус; IV научно-практическая конференция «Парадигмы лекарственной терапии у онкологических больных», 8–9 сентября 2022 г., Москва.

Научные результаты работы, представленные разработанными методами диагностики, хирургического лечения и прогнозирования ПП, отражены в 12 патентах на изобретения [60–71–А]. Практические результаты диссертации оформлены в виде 5 инструкций по применению [55–59–А], которые внедрены в клиническую практику работы организаций здравоохранения Республики Беларусь, оказывающих медицинскую помощь онкологическим пациентам (18 актов о внедрении), и в учебный процесс кафедры онкологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (сейчас – кафедра онкологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет») – 4 акта о внедрении.

#### **Опубликованность результатов диссертации**

По теме диссертации 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.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 261 странице и состоит из введения, общей характеристики работы, семи глав, заключения, списка использованных источников и приложений. Список использованных источников содержит 318 наименований, включая 71 публикацию соискателя. Работа содержит 3 приложения, 74 таблицы, 5 формул, иллюстрирована 30 рисунками. Объем, занимаемый библиографическим списком, – 28 страниц, иллюстрациями – 11, таблицами – 23 и приложениями – 42 страницы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Общим материалом для исследования послужили данные 494 пациентов, находившихся на стационарном лечении в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период 2000–2013 гг., у которых развился вторичный перитонит. На первом этапе (2000–2008 гг.) в ретроспективном аспекте рассмотрена информация о 258 пациентах, у 165 из них имел место перитонит после операций на органах брюшной полости и забрюшинного пространства – вторичный ПП, у 93 – перитонит вследствие перфорации / некроза опухоли или развившийся в процессе химиолучевой терапии, лечебно-диагностических процедур, таких как лапароцентез, чрескожное дренирование внутривенных желчных протоков, эндоскопическое исследование, трепан-биопсия опухоли. Типичными возбудителями вторичного ПП чаще всего были микроорганизмы семейства энтеробактерий, в основном кишечная палочка и клебсиелла, продуцирующие БЛРС; неферментирующие грамотрицательные бактерии – синегнойная палочка и ацинетобактер; ампициллин-резистентные энтерококки; кандиды. Микробный пейзаж перитонита, не связанного с операцией, чаще всего был представлен энтеробактериями с низким уровнем устойчивости к антибиотикам и оксациллин-чувствительными стафилококками. В данной группе пациентов перитонит, формально являющийся нозокомиальным, по бактериологическим параметрам был схож с внебольничным. АБТ такой инфекции, в отличие от ПП, не представляла значительных трудностей и в дальнейшем не рассматривалась.

На втором этапе (2009–2013 гг.) в проспективное исследование включено 236 пациентов с ПП. В итоге основное исследование состояло из 401 пациента с ПП в возрасте от 15 до 90 лет. У 59,6% из них имелся распространенный опухолевый процесс (III–IV стадия). Более часто перитонит наблюдался после операций на желудке – 131 (32,7%), толстой кишке – 102 (25,4%) и мочевом пузыре – 60 (15%). Высокий операционно-анестезиологический риск (ASA III–V) имел место в 72,3% случаев.

У 370 (92,3%) пациентов онкологическая операция сопровождалась удалением или резекцией пораженных органов и тканей. Обязательным ее условием являлась лимфодиссекция, резекция и удаление смежных органов при инвазии опухоли в другие анатомические структуры. У большинства (253–63,1%) пациентов выполнена комбинированная операция. Если онкологическая операция выполнялась на желудочно-кишечном, мочевом тракте, панкреатических или желчных протоках, требовалось восстановление / сохранение их непрерывности, что было осуществлено у 82,5% пациентов в виде формирования анастомозов и/или ушивания полых органов. Хронические заболевания и иммуносупрессивные состояния встречались у 77,6% пациентов. Химиолучевое лечение получил 121 пациент. Антибиотикопрофилактика (АБП) проведена 342 (85,3%) пациентам, однако введение антибиотиков после операции в течение 3 суток и более продолжалось у 84,2% из них. Данное обстоятельство способствовало инфицированию брюшины резистентными штаммами бактерий при развитии перитонита.

*Клинический метод диагностики.* При изучении эффективности стандартных и разработанных новых методов выявления дефекта полого органа, позволяющих подтвердить или отвергнуть ПП, сначала оценивали клинические и лабораторные данные пациента, а также характер отделяемого по дренажам, установленным на операции в брюшную полость. Если клиника перитонита не вызывала сомнений, независимо от вида содержимого (прозрачное, мутное), вытекающего по дренажу, выставлялись показания к релапаротомии. В случае неубедительных клинических данных за перитонит, при отрицательных или сомнительных перитонеальных симптомах, визуально оценивали сливную жидкость или взятую с помощью лапароцентеза. При этом за патологическое содержимое принимали мутную гнойную жидкость с запахом или без запаха, примесью кишечного, желчного или иного отделяемого. Непатологическим содержимым считали серозную, серозно-геморрагическую жидкость без запаха. *Цветоконтрастная методика* диагностики состояла в визуальной оценке цвета перитонеального экссудата, вытекающего по дренажу после введения в желудочно-кишечный / мочевой тракт пациента раствора бриллиантового зеленого или метиленового синего. Биохимические маркеры диагностики в отношении несостоятельности швов анастомоза или перфорации полого органа у пациентов с функционирующими дренажами применялись в виде *амилазного* и *креатининового тестов*. Для исследований использовались анализаторы AU 680, Coba s311. Активность амилазы в жидкости из дренажей определяли кинетическим CNPG 3 методом. Результаты диагностики в отношении ПП трактовали при концентрации сливной *амилазы* в 1000 МЕ/л и выше (пат. ВУ № 22005 от 30.06.2018),

руководствуясь при этом клиническими данными, подтверждающими или не позволяющими исключить инфекцию брюшины. При отрицательных или сомнительных перитонеальных симптомах нужно было учитывать ограничение методики. При положительном амилазном тесте, но негативном результате цветоконтрастного исследования у пациента, операция которому сделана по поводу новообразования панкреатобилиарной системы, следовало исключить послеоперационный панкреатит, панкреатический свищ. *Креатинин* в перитонеальном экссудате определяли методом Яффе без депротеинизации. Результаты диагностики в отношении мочевого перитонита интерпретировали при концентрации креатинина в 330 мкмоль/л и выше (пат. ВУ № 21481 от 30.12.2017) с учетом клинических симптомов перитонита, имея в виду, что креатининовый тест – маркер исключительно мочевого перитонита.

Инструментальные методы диагностики применялись в тех случаях, когда дренажи не функционировали, были извлечены или вовсе не устанавливались. Вначале выполняли классическое *УЗИ брюшной полости в динамике*. Пациенту с подозрением на ПП после операции несколько раз сканировали брюшную полость. Косвенно о перитоните судили по нарастанию свободной жидкости, утолщению стенок тонкой кишки, визуализации расширенных петель кишечника, вялой или неопределяемой перистальтике кишок. *УЗИ брюшной полости в динамике по разработанной методике* (пат. ВУ № 22057 от 30.08.2018) выполняли на сканере (Philips IU22, Toshiba Aplio 500) в В-режиме конвексным датчиком с частотой 2,5–5,0 МГц. При выявлении анэхогенного содержимого измеряли оси продольного и поперечного его изображений в пересекающихся плоскостях. Вычисляли объем жидкости по формуле объема эллипсоида. Результаты диагностики трактовали, сравнивая полученные объемы, учитывая при этом клинические данные. *Компьютерная томография* с внутривенным или пероральным усилением, как и *обзорная рентгенография* брюшной полости с пассажем контрастного вещества по проксимальным отделам ЖКТ, могут дать документированную информацию, указывающую на перфорацию полого органа у пациента после операции – это так называемая *рентгеноконтрастная* методика. Исследования проводились на рентгеновском комплексе Siregraph CF, многосрезовых сканерах Siemens, GP, Canon. В отдельных случаях у стабильных пациентов при неясном клиническом диагнозе был использован *рентгеноэндоскопический метод* (пат. ВУ № 20482 от 30.10.2016), заключающийся в последовательных диагностических действиях с применением вначале *обзорной рентгенографии* брюшной полости и затем *рентгеноконтрастной* методики исследования. При отсутствии выхода контрастного вещества в свободную

брюшную полость пациенту выполняли *эндоскопическое* исследование с инсуффляцией в просвет верхних отделов ЖКТ 60–80 мл воздуха, потом повторяли рентгенографию. По изменению размеров проекции газовых скоплений на рентгенограммах судили о наличии или отсутствии прободения. У пациентов с явлениями сепсиса без установленной локализации очага инфекции выполняли *диагностическую лапароскопию* или сразу переходили на *релапаротомию*.

Релапаротомия «по требованию» выполнена 331 пациенту, лапаростомия – 22, реоперация не предпринималась у 48 пациентов. Распространенный перитонит наблюдался у 295 (73,6%), местный – у 106 (26,4%) пациентов. После устранения источника, вызвавшего перитонит, дальнейший этап операции состоял в восстановлении / сохранении непрерывности пищеварительного тракта путем формирования новых анастомозов, ушивания прободной язвы культи желудка или перфораций кишечника. В основном это касалось пациентов с перитонитом после операций на проксимальных отделах ЖКТ. Формирование ПКА выполняли ручную или с помощью сшивающего аппарата типа AUTOSUTURE™ 25. Межкишечный анастомоз формировали непрерывным двухрядным швом ручную, используя шовный материал VICRYL\* 3/0, 4/0, который применяли и при ушивании дефекта после иссечения прободной язвы.

Для хирургического устранения источника перитонита и профилактики несостоятельности швов анастомоза разработаны и внедрены следующие способы: «Способ хирургического лечения несостоятельности ПКА» (пат. ВУ № 20254 от 30.08.2016), включающий резекцию дефектного анастомоза с формированием ПКА с помощью циркулярного сшивающего аппарата; «Способ профилактики несостоятельности швов при ушивании перфоративной язвы резецированного желудка в условиях ПП» (пат. ВУ № 20477 от 30.10.2016), состоящий в иссечении краев прободной язвы окаймляющими разрезами до образования линейного дефекта в стенке культи желудка длиной не менее 2,5–3,0 см; «Способ ушивания перфоративной язвы резецированного желудка при ПП» (пат. ВУ № 20360 от 30.08.2016), суть которого в ушивании образованного линейного дефекта стенки культи желудка непрерывным двухуровневым швом; «Способ формирования ПКА при ПП с помощью циркулярного сшивающего аппарата» (пат. ВУ № 20300 от 30.08.2016) при экстирпации культи желудка; «Способ формирования терминолатерального межтонкокишечного анастомоза при ПП» (пат. ВУ № 203462 от 30.08.2016) путем наложения двух рядов непрерывных швов.

Объектом исследования являлись изоляты аэробных условно-патогенных микроорганизмов, выделенные из биологического материала 442 пациентов с вторичным перитонитом, способные приводить к развитию

перитонита, других инфекционных осложнений (пневмонии, бактериемии). Пациенты с бактериологически подтвержденным вторичным ПП (N=361) поделены на 4 группы в зависимости от наличия определенного вида (рода) микроорганизмов, которые анализировались как основные (приоритетные) возбудители.

При выделении этиологически значимых микроорганизмов проводилась их идентификация до вида по результатам фенотипирования общепринятыми мануальными методиками и с помощью автоматического бактериологического анализатора Vitek 2 Compact (bioMérieux). Определяли чувствительность к антибиотикам с нахождением минимальной ингибирующей концентрации. Интерпретация результатов антибиотикочувствительности проводилась по критериям Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), уровень резистентности бактерий трактовали согласно рекомендациям международного экспертного совета по временным стандартам определения приобретенной устойчивости [Magiorakos A.-P., 2012].

Конечной точкой исследования, основным показателем эффективности АБТ, как и хирургического лечения, являлась *послеоперационная летальность*. Все случаи летального исхода были ассоциированы с последствиями осложненной ИАИ, неэффективностью хирургического и антимикробного лечения. Соответствие эмпирической АБТ этиотропному лечению принималось в случае, когда примененное антимикробное средство характеризовалось активностью к выделенным *in vitro* возбудителям инфекции.

Операции по ликвидации источника перитонита стратифицированы на *радикальные и нерадикальные (паллиативные)*. Релапаротомия, состоящая в полной ликвидации деструктивного очага с предотвращением дальнейшего поступления патологического содержимого в брюшную полость путем удаления или резекции органов, ушивания дефекта культи желудка после иссечения краев изъязвления, формирования анастомозов, а также стом для отведения химуса, кишечного, мочевого и прочего отделяемого, определялась как радикальная. Непременным условием радикализма операции являлся лаваж «до чистых вод» и адекватное дренирование брюшной полости, при кишечной непроходимости – декомпрессия и/или интубация кишечника. Релапаротомия с нерадикальным устранением источника инфекции или вовсе не удаленным очагом отнесена к нерадикальной (паллиативной) операции, как и случаи, когда не представлялась возможность полноценной санации брюшной полости. Такая операция заканчивалась только дренированием и/или тампонированием.

*Статистическую обработку* результатов проводили с помощью программы SPSS v.22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Применялись методы, основанные на описательной статистике с определением формы

распределения, использованием критериев проверки гипотез, оценкой эффективности моделей методом построения ROC-кривых, калибровочных графиков, моделированием взаимосвязей. Сравнение качественных номинальных параметров и их частотных распределений проводили по критерию  $\chi^2$ , качественным бинарным – критерию  $\chi^2$  с поправкой Йетса и точному критерию Фишера в соответствии с условиями применимости. Рассчитывались отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Значения  $p < 0,05$  и  $p = 0,05$  считались статистически значимыми. Для определения валидности методик диагностики с помощью таблицы сопряженности рассчитывали чувствительность, специфичность, точность, положительное прогностическое значение (ППЗ), отрицательное прогностическое значение (ОПЗ), относительный риск (ОР).

### **Результаты исследования**

#### **Исход послеоперационного перитонита в онкологии**

В ретроспективном исследовании на 125 пациентах с перитонитом после операций по поводу новообразований брюшной полости и забрюшинного пространства показано, что исход заболевания определялся возможностями радикального устранения источника инфекции. При высоком удельном весе нерадикальных релапаротомий (42,4%) в целом чаще всего (53,3%) очаг санирован нерадикально при поражении проксимальных отделов ЖКТ, реже (30,3%,  $p = 0,03$ ) – при урогинекологических опухолях. Летальность варьировала в зависимости от локализации опухоли (проксимальные отделы ЖКТ – 53,4%, дистальные отделы – 28,1%,  $p = 0,04$ ), причины ПП (панкреонекроз – 76,9%, несостоятельность анастомозов – 44,9%,  $p = 0,06$ ; мезотромбоз – 34,5%,  $p = 0,02$ ; инфицирование при «держущих швах» – 17,9%,  $p < 0,001$ ), качества санирующей релапаротомии (радикальная – 13,9%, паллиативная – 73,6%,  $p < 0,001$ ) и АБТ (адекватная – 14,3%, неадекватная – 60%,  $p = 0,02$ ). Гастрэктомия была наиболее частой операцией, с которой ассоциировалось развитие перитонита (32%). В целом на всю когорту пациентов ( $N = 401$ ) с данной операцией связывали развитие ПП у 20,9% пациентов с летальностью 42,9%.

В таблице 1 приведены данные о летальности в зависимости от причины вторичного ПП и возможности радикального устранения источника инфекции.

Наиболее частой причиной ПП, не поддающегося хирургической коррекции, являлись панкреонекроз (84,6%) и несостоятельность ПКА (65%). Разные возможности хирургического устранения очага инфекции сказывались на летальности. Вне зависимости от причины ПП радикальная санирующая операция более чем в 3 раза чаще предотвращала летальный исход, чем нерадикальная ( $p < 0,001$ ).



Таблица 1 – Летальность в зависимости от радикализма релапаротомии

Непосредственная причина перитонита	Летальность в % в зависимости от качества санирующей операции			p
	нерадикальная	радикальная	всего	
Несостоятельность ПКА	76,9	28,6	60	0,06
Несостоятельность других анастомозов / швов полых органов	80	10,5	34,5	<0,001
Инфицированный панкреонекроз	90,9	0,0	76,9	0,04
Мезентериальный тромбоз	50	23,5	34,5	0,24
Инфицирование без перфорации	71,4	7,4	20,6	<0,002
Итого	73,6	13,9	39,2	<0,001

### Возможности ранней диагностики послеоперационного перитонита

Эффективность *клинической диагностики* выявления дефекта полого органа изучена на материале 138 пациентов с подозрением на ПП. Лишь у 15 (10,9%) пациентов перитонеальные симптомы были положительные, что наряду с визуальным осмотром жидкости из дренажа позволило сразу диагностировать перитонит и предпринять операцию. Эффективность метода: чувствительность – 67,3% (95% ДИ 57,7–75,6), специфичность – 20% (95% ДИ 7,6–41,3), точность – 58,7 (95% ДИ 50–69,9); ППЗ – 79,2% (95% ДИ 69,4–86,5); ОПЗ – 11,9% (95% ДИ 4,5–26,4); вероятность гипер- и гиподиагностики – 20,8% и 88,1% соответственно.

Эффективность *цветоконтрастного метода* оценена на выборке из 62 пациентов. Эффективность метода: чувствительность – 91,1% (95% ДИ 77,9–97,1), специфичность – 100% (95% ДИ 80,5–100), точность – 93,6% (95% ДИ 83,5–97,9); ОПЗ – 81% (95% ДИ 57,4–93,7), вероятность гиподиагностики ПП – 19%.

*Амлазный способ* (пат. ВУ № 22005 от 30.06.2018). Эффективность диагностики ПП проверена на 39 пациентах, у 27 (69,2%) из них операции были на верхних отделах пищеварительного тракта, у 10 (25,6%) – на органах малого таза и дистальных отделах ЖКТ. Эффективность: чувствительность – 96% (95% ДИ 79,6–99,9), специфичность – 71,4% (95% ДИ 41,9–91,6), точность – 87,2% (95% ДИ 72,6–95,7); ППЗ – 85,7% (95% ДИ 67,3–96); ОПЗ – 90,9% (95% ДИ 58,7–99,8). Вероятность гипер- и гиподиагностики – 14,3% и 9,1% соответственно. Значимость разграничивающего показателя (амилаза 1000 МЕ/л и выше) и вызываемый им эффект составили: ОШ 60 (95% ДИ 5,9–605,8);  $p=0,002$ . Согласно ROC-анализа качество способа высокое (AUC=0,837;  $p=0,001$ ).

*Креатининовый тест*: метод экспресс-диагностики мочевого перитонита, развившегося после операции на органах мочевыделительной системы, путем определения в экссудате содержания креатинина (пат. ВУ № 21481 от 10.08.2017). Эффективность метода изучена у 22 пациентов.

Чувствительность – 88,2% (95% ДИ 62,3–97,9), специфичность – 100% (95% ДИ 47,8–100), точность – 90% (95% ДИ 66,9–98,5); ППЗ – 88,2% (95% ДИ 63,6–98,5); ОПЗ – 100% (95% ДИ 47,8–100). Вероятность гипердиагностики – 11,8%. Построенная модель логистической регрессии соответствует очень высокому качеству (AUC=0,941;  $p=0,003$ ), а метод является значимым ( $p=0,001$ ) для диагностики послеоперационного мочевого перитонита.

Разработан *новый метод динамической ультразвуковой диагностики* для выявления ПП, суть которого состоит в обнаружении ранее не определяемой свободной жидкости в одной или нескольких анатомических областях брюшной полости объемом более 50 мл или по увеличению ее объема более чем на 50% при повторных исследованиях (пат. ВУ № 22057 от 10.04.2018). Метод апробирован на 24 пациентах. Чувствительность составила 94,1% (95% ДИ 71,3–99,9), специфичность – 71,4% (95% ДИ 29,2–96,3), точность – 87,5% (95% ДИ 67,3–97,3); ППЗ – 88,9% (95% ДИ 65,3–98,6); ОПЗ – 83,3% (95% ДИ 35,9–99,6). Вероятность гипер- и гиподиагностики – 11,1% и 16,7%. Построенная модель логистической регрессии отвечает хорошему качеству (AUC=0,828;  $p=0,013$ ), а метод является значимым ( $p=0,001$ ) для диагностики ПП.

*Рентгеноэндоскопический метод* (пат. ВУ № 20482 от 29.06.2016). Методика апробирована на 6 пациентах, из них истинно положительный тест у 4, истинно отрицательный у 2. Инфекция брюшины у них соответствовала реактивной фазе диффузного перитонита без признаков сепсиса и органной дисфункции. Пациентам выполнены релапаротомии с устранением перитонита и сохранением непрерывности ЖКТ с благоприятным исходом.

Изучение эффективности типовых и разработанных методов позволило создать алгоритм диагностики ПП с пошаговым принятием решения о релапаротомии или продолжению диагностического поиска (рисунок 1).

При положительных перитонеальных симптомах независимо от характера содержимого брюшной полости, полученного из дренажей, выполняли релапаротомию, при сомнительных симптомах перитонита, но отсутствии патологического отделяемого из дренажей – вопрос о реоперации решался индивидуально; при положительном амилазном тесте следовало исключить послеоперационный панкреатит, панкреатический свищ; положительный креатининовый тест может указывать лишь на мочевой перитонит.

Руководствуясь алгоритмом, у 86,8% пациентов правильно установлены показания к релапаротомии по поводу ПП.



второго пациента отмечен рецидив несостоятельности швов анастомоза, чего не наблюдалось ( $p=0,05$ ) после разобщающей резекции соустья (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты хирургического лечения несостоятельности ПКА

Способ устранения несостоятельности ПКА и радикализм релапаротомии	Параметры		
	число пациентов, абс. (%)	летальность, абс. (%)	p
Нерадикальный – стандартный (релапаротомия, отграничение, дренирование + еюностомия)	16 (37,2)	11 (68,8)*	–
Радикальный – модифицированный: стандартный + ушивание дефекта в анастомозе +/- еюностомия	10 (23,3)	2 (20)	0,04
Радикальный – разобщающая резекция ПКА с демукозацией пищевода (+ эзофаго- и еюностомия)	13 (30,2)	7 (53,8)	0,66
Радикальный – реанастомозирование ПКА	4 (9,3)	0 (0,0)	0,026
Всего	43 (100)	20 (46,5)	–

Примечание – \* различия в сравнении со стандартным методом.

*Результаты хирургического лечения при локализации деструктивно-язвенного поражения в гастродуоденальной зоне (ГДЗ).* Материалом исследования послужили 30 пациентов с ПП, из них 27 были оперированы по поводу онкопатологии желудка, по 1 – рака поджелудочной железы, печени, тела матки. Мужчин – 19; средний возраст – 62,8 года. Перитонит развился из-за поражения культи желудка (множественные / одиночная прободные язвы – 16, некроз культи – 4, ятрогенная перфорация – 1), гастроэнтероанастомоза (несостоятельность швов – 5, в сочетании с некрозом – 1), двенадцатиперстной кишки (ДПК) (прободная язва – 2, несостоятельность швов культи – 1).

Всего анализировано 29 пациентов; исключен один пациент, перитонит у которого обнаружен на вскрытии. Результаты анализа приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты релапаротомий при локализации очага деструкции в гастродуоденальной зоне

Метод устранения источника перитонита	Параметры		
	число пациентов, абс. (%)	летальность, абс. (%)	p
Ушивание перфорации (стандартный метод)	6 (20,7)	4 (66,7)*	–
Иссечение краев перфорации с ушиванием раны, из них: с применением разработанных методов профилактики несостоятельности швов и ушивания дефекта в культе желудка	9 (31)	1 (11,1)	0,09
	7	0 (0,0)	0,02
Экстирпация культи желудка, из них: с применением разработанных методов формирования ПКА и межкишечного соустья	14 (48,3)	4 (28,6)	0,16
	5	0 (0,0)	0,06
Всего	29 (100)	9 (31)	–

Примечание – \* различия в летальности по сравнению со стандартным методом.

В целом по критерию летальности иссечение краев прободного отверстия с ушиванием дефекта не превосходило обычное ушивание язвы ( $p=0,09$ ). Однако среди пациентов, у которых профилактику рецидива несостоятельности швов анастомоза и ушивание прободения выполняли с помощью разработанных методов, а их было большинство – 77,8% (7/9), результат был значительно лучше ( $p=0,02$ ), чем при обычном ушивании перфорации. Если экстирпация культи желудка при ее некрозе или несостоятельности гастроэнтероанастомоза была выполнена по разработанным методикам формирования пищеводно-кишечного и межкишечного соустьев, имелась явная тенденция к различию по сравнению со стандартным ушиванием ( $p=0,06$ ). Среди 5 пациентов, которым использованы новые технологии анастомозирования, не наблюдалось летальных исходов и расхождения швов соустьев.

### **Антимикробная терапия послеоперационного перитонита**

*Эффективность цефалоспоринов (ЦС) III поколения.* Ретроспективное исследование проведено на 96 пациентах базовыми средствами эмпирической АБТ, у которых были ЦС III поколения. У 73 (76,3%) пациентов единственными и/или одними из возбудителей ПП являлись энтеробактерии; у 48 (65,8%) из них – чувствительные к цефотаксиму. Летальность среди пациентов, у которых ЦС характеризовались активностью к бактериям, была в 2 раза ниже, чем у лиц с устойчивыми патогенами: 25% против 52%;  $p=0,02$ . Эскалация карбапенемами при неадекватной стартовой терапии не повлияла на летальность: 31,3% против 29,7%;  $p=0,88$  соответственно.

Сравнение режимов АБТ у пациентов, получающих аминогликозиды (АГ) в качестве сопутствующих антибиотиков (АБ), показало, что за счет большего охвата НФГОБ и энтеробактерий, амикацин, в отличие от гентамицина, расширял диапазон активности ЦС ( $p=0,03$ ) (таблица 4).

Таблица 4 – Отдельные показатели, характеризующие АБТ у пациентов с послеоперационным перитонитом

Показатель	Режим антибактериальной терапии, абс. (%)			p <sub>1-3</sub>
	ЦС III + амикацин (n=46)	ЦС III + гентамицин (n=16)	ЦС III (n=34)	
Неадекватная терапия: – в целом	15 (32,6)	6 (37,5)	21 (61,8)	0,02
– за счет энтеробактерий и/или НФГОБ	14 (23,9)	3 (18,8)	17 (50)	0,07
Расширение диапазона активности антибиотиков	13 (28,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,03
Несоответствие эмпирической терапии этиотропной	17 (37)*	12 (75)*	24 (70,6)	0,003
Летальность	13 (28,3)	8 (50)	8 (23,5)	0,83

Примечание – \*  $p = 0,01$ .

Несоответствие эмпирической АБТ этиотропной наблюдалось на 38% меньше ( $p=0,01$ ), чем при использовании гентамицина, или когда АГ не применялись ( $p=0,003$ ), но коррекция АБТ не снизила летальность ( $p=0,83$ ).

Прослеживалась явная связь между качеством реоперации и летальным исходом ( $p<0,003$ ), что подтверждает ведущую роль хирургического метода лечения ПП в онкологии. В случае паллиативной санации очага перитонита при соответствии эмпирической АБТ целевой летальность существенно ниже ( $p=0,02$ ), чем при ее несоответствии. Не было различий в летальности в зависимости от качества АБТ при радикальной санации ( $p=0,63$ ) (таблица 5).

Таблица 5 – Летальность в зависимости от АБТ и хирургической санации

Соответствие эмпирической АБТ этиотропной	Радикализм хирургической операции, абс. (%)			P1-2; P2-3
	радикальная	паллиативная	очаг не санирован	
Соответствует	3/28 (10,7)	2/14 (14,3)	4/6 (66,7)	1,0; 0,04
Не соответствует	1/20 (5)	9/15 (60)	10/13 (76,9)	<0,001; 0,43
p	0,63	0,02	1,0	–
Всего	4/48 (8,3)	11/29 (37,9)	14/19 (73,7)	<0,003; 0,02

Примечание – в числителе количество умерших пациентов.

Полученные данные показывают значимость адекватной эмпирической АБТ при ПП и основной точке ее приложения – нерадикальная хирургическая санация очага инфекции.

*Микробиологические данные.* Изоляты условно-патогенных аэробных бактерий от 230 пациентов, которые считались возбудителями ПП и его осложнений. Чувствительность *E. coli* к АБ (110 изолятов). Активность карбапенемов (имипенем, меропенем) – 97,9–100%, пиперациллина тазобактама – 76,7%, амикацина – 87,6%, гентамицина – 56,1%; фторхинолонов (ФХ), ЦС III–IV поколений, других АГ – до 50%. Множественно-резистентных бактерий (МРБ) – 80%, продуцентов БЛРС – 39%, 2 карбапенем-резистентные (Кар.Р) изолята. Чувствительность *K. pneumoniae* (59 изолятов). Активность карбапенемов – 92,3–95,6%, амикацина – 58,2%, других АБ – до 31%. Продуцентов БЛРС – 70%, Кар.Р – 6,8%. МРБ среди изолятов *K. pneumoniae* – 86,4%, что выше ( $p<0,001$ ), чем среди *E. coli*. Всего в когорте из 157 пациентов Кар.Р изоляты энтеробактерий выделены у 10 (6,4%).

*Неферментирующие грамотрицательные бактерии.* Эффективность АБТ в сочетании с хирургическим лечением изучена на материале из 87 пациентов, в микробном спектре которых были НФГОБ.

Установлена значимость адекватной АБТ в отношении неферментеров: летальность при неадекватной терапии – 52,9% против 24,5% при адекватной ( $p<0,01$ ). Эффективность адекватной АБТ была подтверждена снижением

летальности ( $p < 0,001$ ), в том числе при нерадикальной хирургической санации ( $p = 0,001$ ). Такой зависимости не наблюдалось при радикальной реоперации ( $p = 0,34$ ). У 50 (57,5%) пациентов АБТ была неадекватная (таблица 6).

Таблица 6 – Летальность в зависимости от АБТ и хирургической санации

Релапаротомия	Антибактериальная терапия		p	Всего
	адекватная	неадекватная		
Радикальная	1/19 (5,3)	4/20 (20)	0,34	5/39 (12,8)
Нерадикальная	4/18 (22,2)	22/30 (73,3)	0,001	26/48 (54,2)
p	0,18	<0,001	–	<0,001
Итого	5/37 (13,5)	26/50 (52)	<0,001	31/87 (35,6)

Примечание – в числителе – число умерших пациентов, в знаменателе – общее число пациентов, в скобках – летальность (%).

Трудности эрадикации бактерий наряду с нерадикальной хирургической санацией определяли высокий уровень летальности (52%), на что указывало частая (68% – 34/50) неадекватная АБТ за счет не перекрытых НФГОБ.

Сравнение режимов АБТ с охватом всех патогенов в той же выборке ( $n = 87$ ) позволило показать, что 16 (18,4%) пациентов не были охвачены эффективным антимикробным воздействием в основном за счет энтерококков.

В целом ( $n = 99$ ) в 39,4% случаев АБТ была неадекватной, в то время как целевая терапия позволила снизить летальность (с 46,2% до 21,7%;  $p = 0,01$ ).

*Микробиологические данные.* На материале из 78 изолятов *P. aeruginosa* не наблюдалось высокой активности к синегнойной палочке ни у одного из АБ. *Acinetobacter spp.* (99 изолятов) отличался устойчивостью ко всем антимикробным средствам, кроме тикарциллин/клавуланата (чувствительность 80%). Продуцентов БЛРС среди изолятов синегнойной палочки было 53%, ацинетобактера – 95,8%, Кар.Р бактерий – 51,4% и 62,9%, МРБ – 75,9% и 93,9% соответственно.

*Антиэнтерококковая терапия (АЭТ).* 140 пациентов с ПП, микробная этиология которого наряду с другими аэробными бактериями была представлена энтерококками. Изучена эффективность АЭТ в режиме целевого лечения при применении ФХ, ванкомицина, линезолида и бета-лактамов АБ. Применение ФХ ( $n = 34$ ): летальность – 26,5%; при адекватной – 16,7%, неадекватной – 31,8% ( $p = 0,44$ ). Терапия ванкомицином ( $n = 41$ ): летальность – 22%; при адекватной – 19,4%, неадекватной – 40% ( $p = 1,0$ ). Лечение линезолидом ( $n = 20$ ): летальность – 10%; при адекватной – 0%, неадекватной – 66,7% ( $p = 0,016$ ). Терапия бета-лактамами ( $n = 49$ ): летальность – 24,5%; при адекватной – 5,3%, неадекватной – 36,7% ( $p = 0,017$ ). Неясная была роль энтерококков по результатам лечения пациентов, не получавших АЭТ ( $n = 16$ ): летальность – 18,8%.

*Влияние релапаротомии* на исход энтерококкового ПП изучено на 126 пациентах, получавших АБ с антиэнтерококковой активностью (таблица 7).

Таблица 7 – Летальность в зависимости от качества релапаротомии и АЭТ

Релапаротомия	Антиэнтерококковая терапия		p	Всего
	адекватная	неадекватная		
Радикальная	3/51 (5,9)	5/26 (19,2)	0,11	8/77 (10,4)
Нерадикальная	10/29 (34,5)	14/20 (70)	0,03	24/49 (49)
p	0,003	0,002	–	<0,001
Итого	13/80 (16,3)	19/46 (41,3)	0,002	32/126 (25,4)

Примечание – в числителе – число умерших пациентов, в знаменателе – общее число пациентов, в скобках – летальность (%).

Исход ПП явно коррелировал с радикализмом релапаротомии ( $p < 0,001$ ). Не было значимых различий в летальности в зависимости от качества АЭТ при радикальной операции ( $p = 0,11$ ), в отличие от нерадикальной, при которой такая связь имелаась ( $p = 0,03$ ). Независимо от адекватности АЭТ радикальная санация определяла исход перитонита ( $p = 0,003$ ;  $p = 0,002$ ).

Существенная роль адекватной АБТ в целом, а не только АЭТ, наблюдалась как при нерадикальной санации (летальность 21,7% против 73,1%;  $p = 0,001$ ), так и при радикальной (летальность 2,1% против 24,1%;  $p = 0,004$ ).

*Микробиологические данные.* В 158 наблюдениях возбудителями ПП являлись энтерококки в виде моноинфекции (22–13,9%) или в ассоциации с другими бактериями (136–86,1%). Анализировано 147 изолятов бактерий.

Резистентность к АБ *E. faecium* (81 изолят): ампициллину (пенициллину) – 91,8–93,5%; тетрациклину – 46,4%, моксифлоксацину – 85,3%, ванкомицину – 6,5%, линезолиду – 1,5%, тигециклину – 0%. Резистентность к АБ *E. faecalis* (66 изолятов): ампициллину (пенициллину) – 38,5–57,9%, тетрациклину – 89,3%, моксифлоксацину – 70%, ванкомицину – 6,2%, линезолиду – 1,8%, тигециклину – 0%.

*Значимость грибов рода Candida и эффективность комплексного лечения.* Изучена летальность в зависимости от применения антимикотиков в когорте (N=361) пациентов с микробиологически верифицированным ПП (таблица 8).

Таблица 8 – Летальность в зависимости от применения антимикотиков

Послеоперационный перитонит	Число пациентов	Применение антимикотиков		p
		да	нет	
Кандидозный	48	11/27 (40,7)	8/21 (38,1)	0,91
Бактериальный + колонизация <i>Candida spp.</i>	77	5/39 (12,8)	16/38 (42,1)	<0,01
Только бактериальный	236	10/53 (18,9)	48/183 (26,2)	0,27
Всего	361	26/119 (21,8)	72/242 (29,8)	0,11

Примечание – в числителе – число умерших пациентов, в знаменателе – общее число пациентов, в скобках – летальность (%).



Результаты лечения ПП бактериальной этиологии с колонизацией *Candida spp.* были лучше у пациентов, получавших превентивную противогрибковую терапию (ПГТ), чем у лиц без фунгицидного охвата ( $p < 0,01$ ). При кандидозном ПП независимо от ПГТ летальность была одинаково высокая ( $p = 0,91$ ).

Анализ АБТ с акцентом на хирургический компонент лечения ПП показал, что в случае адекватной АБТ и ПГТ при радикальной хирургической санации летальность была ниже ( $p < 0,01$ ), чем при неадекватной АБТ, в том числе противогрибковой, и паллиативной операции (таблица 9).

Таблица 9 – Летальность при послеоперационном кандидозном перитоните

Релапаротомия	АБТ, в том числе ПГТ		p	Всего
	адекватная	неадекватная		
Радикальная	2/12 (16,7)*	5/16 (31,3)	0,66	7/28 (25)
Нерадикальная	1/1 (100)	11/16 (68,8)*	1,0	12/17 (70,6)
p	0,23	0,077	–	<0,01
Итого	3/13 (23,1)	16/32 (50)	0,18	19/45 (42,2)

Примечание – в числителе – число умерших пациентов, в знаменателе – общее число пациентов, в скобках – летальность (%); \* –  $p < 0,01$ .

Чтобы определить показания к включению системного антимикотика в режим АБТ, рассмотрены результаты лечения пациентов с инфекцией и/или колонизацией *Candida spp.* и лиц с только бактериальным ПП (таблица 10).

Таблица 10 – Летальность в зависимости от применения антимикотиков

Перитонит	Число пациентов	Применение антимикотиков		p	Всего
		да	нет		
Кандидозный и/или бактериальный + <i>Candida spp.</i>	125	16/66 (24,2)	24/59 (40,7)	<0,05	40/125 (32)
Только бактериальный	236	10/53 (18,9)	48/183 (26,2)	0,27	58/236 (24,6)
p	–	0,48	<0,05	–	0,13
Итого	361	26/119 (21,8)	72/242 (29,8)	0,11	98/361 (27,1)

Примечание – в числителе – число умерших пациентов, в знаменателе – общее число пациентов, в скобках – летальность (%).

В зависимости от того, проводилась ПГТ или нет, летальность значимо варьировала от 24,2% до 40,7% ( $p < 0,05$ ). При бактериальном перитоните такой связи не наблюдалось ( $p = 0,27$ ), в том числе и при применении антимикотиков ( $p = 0,48$ ). Если при кандидозном ПП и/или колонизации брюшины кандидами фунгицидные средства не использовались, имелось значимое различие ( $p < 0,05$ ) в летальности в сравнении с бактериальным ПП. Среди лиц с кандидозной инфекцией и/или колонизацией брюшины ПГТ получали

66 (52,8%) пациентов; летальность при кандидозном ПП была выше ( $p=0,033$ ) – 39,6% (19/48), чем при бактериальном – 24,6%. Итак, отсутствие ПГТ ведет к снижению эффективности лечения ПП.

*Микологические данные.* Изучена активность антимикотиков к грибам рода *Candida*, выделенных из внутрибрюшных очагов и крови от 60 пациентов с ПП: *C. albicans* (52 изолята), *C. glabrata* (11 изолятов) и редких видов (3 изолята). Результаты: флуцитозин, амфотерицин и вориконазол обладали высокой активностью к *C. albicans*: 92,4%, 90,2% и 87,5% соответственно; активность флуконазола – 73,5%, итраконазола – 18,8%.

### **Прогнозирование резистентных возбудителей послеоперационного перитонита**

Методы прогнозирования разработаны в виде математических моделей, единых для всех видов патогенов. Наблюдаемую значимость коэффициентов регрессии вычисляли на основе статистики Вальда.

*Прогнозирование ПП, вызванного энтеробактериями, продуцирующими БЛРС [50–А].* Материал: данные о 303 пациентах с ПП, из них в 109 (36%) наблюдениях возбудителями инфекции являлись *K. pneumoniae* и/или *E. coli*, продуцирующие БЛРС. Определены независимые факторы риска: применение АБ более 3 суток после операции (ОШ 106, 95% ДИ 21–535;  $p<0,001$ ), две и более релапаротомии (ОШ 2,66, 95% ДИ 1,32–5,34;  $p=0,006$ ) и АБП до 3 суток после операции (ОШ 0,17, 95% ДИ 0,04–0,75;  $p=0,02$ ). Чувствительность метода – 94,7%, точность – 73,1%. Качество модели очень хорошее:  $AUC=0,832$ , 95% ДИ 0,79–0,88;  $p<0,001$ . Согласно полученной формуле, единственный действенный фактор – применение АБ более 3 суток после операции, что в случае нерадикальной санации является основанием эмпирического назначения карбапенемов.

*Прогнозирование ПП, вызванного НФГОб (пат. ВУ № 22081 от 30.08.2018).* В 100 (27,7%) наблюдениях патогенами ПП являлись НФГОб. Определены независимые факторы риска: две и более релапаротомии (ОШ 2,62, 95% ДИ 1,51–4,55;  $p=0,001$ ), распространенный перитонит (ОШ 7,33, 95% ДИ 1,71–31,4;  $p=0,007$ ) и почечная недостаточность (ОШ 1,72, 95% ДИ 1,02–2,91;  $p=0,044$ ). Наличие трех или двух из данных факторов, в числе которых распространенный перитонит, указывает на инфицирование брюшины НФГОб. Общая точность прогноза – 67%; качество модели удовлетворительное ( $AUC=0,685$ , 95% ДИ 0,62–0,75;  $p<0,001$ ).

*Прогнозирование энтерококкового ПП (пат. ВУ № 21996 от 30.08.2018).* У 158 (43,8%) пациентов среди возбудителей ПП выделены энтерококки. Установлены независимые факторы риска: две или более релапаротомии (ОШ 1,93, 95% ДИ 1,12–3,32;  $p=0,018$ ), каловая примесь в перитонеальном экссудате (ОШ 1,96, 95% ДИ 1,71–31,4;  $p=0,021$ ), стомя на релапаротомии

(ОШ 2,06, 95% ДИ 1,24–3,42;  $p=0,006$ ). Наличие любых двух или трех факторов указывает на инфицирование брюшной полости энтерококками. Общая точность прогноза – 63,5%; качество модели удовлетворительное ( $AUC=0,685$ , 95% ДИ 0,63–0,74;  $p<0,001$ ).

*Прогнозирование интраабдоминального кандидоза* (пат. ВУ № 21923 от 30.06.2018). В 116 (32,1%) наблюдениях в качестве патогена или колонизационного агента ПП были кандиды. Установлены независимые факторы риска интраабдоминального кандидоза: операция на проксимальных отделах ЖКТ (ОШ 2,39, 95% ДИ 1,44–3,97;  $p=0,001$ ), дефект полого органа (ОШ 4,85, 95% ДИ 2,50–9,38;  $p<0,001$ ), распространенный перитонит (ОШ 3,07, 95% ДИ 1,27–7,39;  $p=0,012$ ). Согласно полученной формуле, наличие трех или двух факторов, но не операция на проксимальных отделах ЖКТ, указывает на кандидоз брюшины. Точность прогноза – 60,6%. Качество модели хорошее ( $AUC=0,711$ , 95% ДИ 0,65–0,77;  $p<0,001$ ).

### **Осложненные ИАИ в онкоурологии и онкогинекологии**

*Клинические аспекты ПП в онкоурологии.* 58 пациентов с перитонитом, развившимся после цистэктомии, из них 53 мужчины; средний возраст – 64,9 года, диапазон – 44–90 лет. Пациенты стратифицированы на 3 группы: 1-я – 28 пациентов, у которых на релапаротомии выявлен дефект в желудочно-кишечном или мочевом тракте, им были выполнены разобщающие операции путем резекции межкишечного анастомоза с илео-колостомией и/или удаления мочевого резервуара с уретеростомией, летальность – 21,4%; 2-я – 20 пациентов, у которых не обнаружено недостаточности швов анастомозов, дефектов полых органов; операция состояла в санации и дренировании, при кишечной непроходимости дополнялась декомпрессией и/или интубацией кишечника, летальность 15%; 3-я группа – 10 пациентов с ПП, обусловленным несостоятельностью анастомоза / перфорацией кишечника, у которых удалось сохранить мочевой конduit или непрерывность кишечника ушиванием, резекцией межкишечного соустья / мочекишечного резервуара с формированием нового анастомоза; летальность – 60%, что выше ( $p=0,045$ ), чем среди пациентов с разъединением кишечного / мочевого тракта.

*Микробиологические данные:* 146 изолятов микроорганизмов от 57 пациентов с ПП.

Основными возбудителями были кишечная палочка и клебсиелла, доля продуцентов БЛРС среди них 77,3% и 77,8% соответственно. Имипенем и меропенем были высоко активны (91,7–100%). Из НФГОБ преобладала высокорезистентная синегнойная палочка – 67,9%. Из грамположительных бактерий на энтерококк приходилось 71,4%. В качестве моноинфекции энтерококковый ПП наблюдался у 37,5% пациентов, в ассоциации с другими бактериями – у 49,1%.

*Анализ АБТ грамотрицательного компонента ПП* имел отношение к 39 пациентам с энтеробактериями и НФГОБ среди патогенов ПП (таблица 11).

Таблица 11 – Эффективность АБТ грамотрицательного компонента инфекции

Релапаротомия	Антибактериальная терапия		р	Всего
	адекватная	неадекватная		
Радикальная	1/20 (5)	0/3 (0,0)	1,0	1/23 (4,3)
Нерадикальная	6/11 (54,5)	5/5 (100)	0,12	11/16 (68,8)
р	<0,004	<0,02	–	<0,001
Итого	7/31 (22,6)	5/8 (62,5)	<0,05	12/39 (30,8)

Примечание – в числителе – число умерших пациентов, в знаменателе – общее число пациентов, в скобках – летальность в (%).

Благоприятный исход ПП был обусловлен радикализмом хирургической санации ( $p < 0,001$ ) и отчасти зависел от качества АБТ: при адекватной терапии летальность ниже ( $p < 0,05$ ), чем неадекватной.

*Анализ АБТ грамположительного компонента* у 33 пациентов с ПП, 24 (72,7%) из которых получали линезолид или ванкомицин. Не установлено связи между качеством АБТ и исходом заболевания. Независимо от адекватности терапии летальность была одинаковой (19% против 16,7%;  $p = 1,0$ ), при паллиативной релапаротомии – одинаково высокой (66,7% против 50%;  $p = 1,0$ ). Исход ПП определялся исключительно радикализмом санации (летальность 4% против 62,5%;  $p = 0,001$ ).

*Осложненные ИАИ в онкогинекологии* рассмотрены на материале из 45 пациенток в возрасте от 32 до 79 лет, из них перитонит у 35, абсцесс – у 10.

Анализ показал, что ИАИ, связанные с операциями и инвазивными процедурами, преобладали (68,9%) над инфекциями, ассоциированными с химиолучевой терапией и осложнениями онкологического заболевания (24,4%;  $p < 0,001$ ). Летальность при ПП составила 33,3%, при осложненных ИАИ, не связанных с операцией, – 7,4% ( $p < 0,05$ ). Все случаи смерти были обусловлены поздней диагностикой перитонита, из-за чего радикально устранить источник инфекции не представилось возможным. Факторы летальности при ПП: комбинированная операция с резекцией или вскрытием кишечника ( $p < 0,03$ ); релапаротомия, выполненная на 10 [7,5; 15] сутки ( $p < 0,01$ ) после хирургического вмешательства; не устранённый источник инфекции ( $p < 0,03$ ).

*Микробиологические данные.* 76 изолятов бактерий от 44 пациенток. Наиболее частые возбудители: стафилококки (24–31,6%, из них 6 устойчивых к оксациллину) и кишечная палочка (22–28,9%, из них 2–9,1% продуцирующих БЛРС). Выделено 6 (7,9%) изолятов НФГОБ, из них 5 полирезистентных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Исход ПП в онкологии определяется радикализмом хирургической санирующей операции. При высоком удельном весе нерадикальных релапаротомий (42,4%) в целом, в 53,3% случаев паллиативно санирован источник перитонита при расположении опухоли в проксимальных отделах ЖКТ, в 30,3% ( $p=0,03$ ) – при гинекологических и/или урологических опухолях. Разные возможности ликвидации перитонита в зависимости от причины осложнения и локализации опухоли сказывались на летальности: существенно ниже данный показатель был при мезотромбозе (34,5%), чем при панкреонекрозе (76,9%;  $p=0,02$ ); инфицировании при «держущих швах» (20,6%), чем при несостоятельности анастомоза (44,9%;  $p=0,04$ ); при локализации опухоли в дистальных отделах ЖКТ (28,1%), чем в проксимальных отделах (51,7%;  $p=0,05$ ). Наиболее частыми причинами ПП, не поддающегося хирургической коррекции, были инфицированный панкреонекроз (84,6%) и несостоятельность ПКА (65%), при этом гастрэктомия являлась самой частой операцией (20,9%), с которой ассоциировалось развитие ИАИ с летальностью 42,9%. Это было значительно выше, чем после гемиколэктомии (15,6%;  $p<0,01$ ) или цистэктомии (25,0%;  $p=0,03$ ). Летальность коррелировала с качеством релапаротомии (радикальная 13,9%, паллиативная 73,6%;  $p<0,001$ ) и АБТ (адекватная – 14,3%, неадекватная – 60%;  $p=0,02$ ). Вне зависимости от причины перитонита радикальная хирургическая санация более чем в 3 раза чаще предотвращала летальный исход, чем нерадикальная, соответственно в 86,1% и 26,4% случаев ( $p<0,001$ ). Установлено, что адекватная АБТ способна снизить летальность только при нерадикальном устранении источника перитонита ( $p=0,001$ ), тогда как основной вклад в выживаемость вносит радикальная хирургическая санация независимо от режима антимикробного лечения ( $p=0,015$ ) [1–А; 2–А; 3–А; 4–А; 8–А; 12–А; 14–А; 15–А; 17–А; 18–А; 25–А; 39–А].

2. Созданный алгоритм диагностики ПП на основе анализа эффективности типовых и разработанных способов выявления дефекта полого органа (амилазный тест: точность – 87,2%,  $AUC=0,837$ ;  $p=0,001$ , креатининовый тест: точность – 88,2%,  $AUC=0,941$ ;  $p=0,003$ , УЗИ брюшной полости в динамике: точность – 87,5%,  $AUC=0,828$ ;  $p=0,013$ , а также рентгеноэндоскопический метод) дает возможность правильно установить показания к релапаротомии у 86,8% онкологических пациентов [1–А; 10–А; 13–А; 19–А; 24–А; 29–А; 37–А; 38–А].

3. Разработанный и внедренный в практику метод хирургического лечения несостоятельности ПКА после гастрэктомии, состоящий в одномоментном восстановлении ЖКТ после резекции соустья путем пищеводно-кишечного анастомозирования с помощью циркулярного сшивающего аппарата, позволяет достичь статистически значимого ( $p=0,026$ ) снижения летальности за счет отсутствия летальных исходов по сравнению со стандартной разобщающей операцией (летальность 66,7%) [1–А; 14–А; 34–А; 40–А; 42–А; 59–А; 60–А].

4. Разработаны и внедрены в практику методы хирургического лечения перитонита, развившегося после операций по поводу рака желудка, состоящие в сохранении / восстановлении целостности ЖКТ, позволяют предотвратить летальный исход по сравнению с ушиванием перфорации (летальность 66,8%): иссечение краев изъязвления с ушиванием дефекта при прободной язве культи желудка ( $p=0,02$ ); экстирпация культи с формированием пищеводно-кишечного и межкишечного анастомозов при несостоятельности гастроэнтероанастомоза / некрозе резецированного желудка. Хирургическое лечение ПП при локализации деструктивного очага в верхних отделах ЖКТ, заключающееся в ушивании перфорации после иссечения краев изъязвления, превосходит ушивание прободения без иссечения краев (летальность 9,1% против 55,6%;  $p<0,05$ ). Одинаковой эффективностью с учетом приемлемости определенного типа операции в сравнении с ушиванием прободения обладают такие операции, как резекция участка ЖКТ с наложением анастомоза и/или реанастомозирование после резекции дефектного соустья (летальность 30,8%,  $p=0,38$ ), экстирпация культи желудка с формированием ПКА (летальность 33,3%,  $p=0,4$ ) или разобщением ЖКТ (летальность 33,3%,  $p=1,0$ ) [1–А; 14–А; 40–А; 41–А; 55–А; 56–А; 61–А; 62–А; 63–А; 64–А].

5. Установлено, что режимы АБТ, состоящие из ЦС III поколения с аминогликозидом или без него, в 37–75% случаев не охватывают весь спектр вероятных аэробных возбудителей ПП, как и включение амикацина в схему терапии или эскалация лечения карбапенемами не улучшают результат. Вместе с тем карбапенемы (имипенем, меропенем), обладающие высокой активностью к кишечной палочке (97,9–100%) и клебсиелле (92,3–95,6%) – наиболее частым (69,2%) из грамотрицательных возбудителей, могли быть эффективными в стартовой антимикробной терапии ПП [1–А; 2–А; 9–А; 26–А; 51–А; 53–А].

6. Режимы стартовой АБТ, в основе которых ЦС III поколения с амикацином или без аминогликозида, в 72,3% случаев не были рассчитаны на эрадикацию НФГОб. Эскалация лечения карбапенемами не сопровождается уменьшением летальных исходов ( $p>0,1$ ). Клиническая значимость НФГОб как патогенов ПП определяется эффективностью целевой антипсевдомонадной

АБТ, позволяющей в комплексе с хирургическим компонентом лечения достичь существенного снижения летальности (с 52,9% до 24,5%,  $p < 0,01$ ), а также положительным бактериологическим эффектом, коррелирующим с более низкой ( $p < 0,001$ ) летальностью (10%), чем отрицательный (63%). Активность основных антисинегнойных препаратов к *P. aeruginosa* не превышала 66%; *Acinetobacter spp.* был устойчив к большинству антимикробных средств, кроме тикарциллина клавуланата (чувствительность 80%), что ограничивает выбор эмпирической АБТ [1–А; 12–А].

7. Исход ПП с присоединившейся нозокомиальной пневмонией зависит от эффективности АБТ легочной инфекции: неадекватная терапия повышает ( $p = 0,016$ ) летальность; общая атрибутивная летальность – 11,8%. Режимы АБТ легочной инфекции, не охватывающие метициллин-резистентных *S. aureus* (MRSA) и НФГОБ, в основном *Acinetobacter spp.*, сопряжены с риском неэффективного лечения вторичной пневмонии у онкологических пациентов с ПП [7–А; 20–А; 52–А; 54–А].

8. Эффективность адекватной антиэнтерококковой терапии (летальность 16,3% против 41,3%;  $p = 0,002$ ), свидетельствует об этиологической значимости энтерококков при ПП и пользе от использования схем АБТ с включением средств с активностью против данных бактерий (бета-лактамов, линезолида), значительно (с 35,3% до 13,3%;  $p < 0,003$ ) уменьшающих летальность. На исход энтерококкового ПП основное влияние оказывает радикализм санирующей операции, позволяющий достичь почти 5-кратного снижения летальности (с 49% до 10,4%;  $p < 0,001$ ). Радикальная хирургическая санация снижает эффект антиэнтерококкового лечения – не наблюдалось различий в летальности в зависимости от адекватности терапии в отношении энтерококков ( $p = 0,11$ ), как и частоты эрадикации данных бактерий ( $p = 0,09$ ). Эффективность лечения ПП зависит от АБТ в целом, в том числе против иных возбудителей, выделенных вместе с энтерококками: летальность при адекватной терапии – 8,5%, неадекватной – 47,3% ( $p < 0,001$ ). Бета-лактамы антибиотики непригодны для терапии ПП, микробная этиология которого представлена *E. faecium*: резистентность к пенициллинам – 91,8–93,5% [1–А; 3–А; 4–А; 18–А; 49–А].

9. Включение системного антимикотика в режим АБТ у пациентов с ПП приводит к улучшению результатов лечения интраабдоминального кандидоза (летальность 40,7% против 24,2%;  $p < 0,05$ ), а радикальная хирургическая санация, играющая определяющую роль в эрадикации кандид и благоприятном исходе заболевания (летальность 70,6% против 25%;  $p < 0,01$ ), в комплексе с адекватной антимикробной терапией, включая противогрибковую, позволяет достичь существенного снижения летальности (с 68,8% до 16,7%;  $p < 0,01$ ) при послеоперационном кандидозном перитоните.

Высокий уровень устойчивости (62,4%) к итраконазолу *C. albicans*, выделенных из внутрибрюшных очагов и крови, может являться причиной неэффективности антифунгальной терапии при использовании данного средства [1–А; 8–А; 11–А; 30–А; 35–А; 46–А].

10. Установлены независимые факторы риска инфицирования брюшины энтеробактериями-продуцентами БЛРС, НФГОБ, энтерококками и грибами рода *Candida* и на их основе разработаны информативные прогностические модели (AUC=0,685–0,832;  $p<0,001$ ), позволяющие с точностью в 60,6–73,1% определить у конкретного пациента микробную этиологию ПП на этапе эмпирической АБТ [1–А; 16–А; 36–А; 50–А; 67–А; 68–А; 71–А].

11. Эффективным вариантом хирургического лечения перитонита, развившимся после цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря, является релапаротомия с разобщением мочевого и/или кишечного тракта, позволяющая существенно снизить летальность (21,4% против 60%;  $p<0,05$ ) в сравнении с операцией, состоящей в сохранении непрерывности кишечника / мочевого резервуара. Наблюдается зависимость исхода осложнения от адекватности АБТ грамотрицательного компонента инфекции при нерадикальной ликвидации источника перитонита (летальность 22,6% против 62,5%;  $p<0,05$ ). Применение высокоактивных антимикробных средств (линезолид, ванкомицин) против грамположительных возбудителей, в основном энтерококков, не влияет на летальность, что оспаривает необходимость антиэнтерококкового охвата всех онкоурологических пациентов с ПП [1–А; 5–А; 6–А; 17–А; 21–А; 41–А; 43–А; 44–А; 45–А; 46–А, 48–А].

12. Осложненные ИАИ, развившиеся после операций и инвазивных процедур по поводу опухолей внутренних гениталий, наблюдались почти в 3 раза чаще, чем аналогичные инфекции, связанные с химиолучевой терапией и осложнениями онкологического заболевания ( $p<0,01$ ). Послеоперационный перитонит в онкогинекологии сопровождается летальностью в 33,3%, все случаи смерти от которого ассоциировались с запоздалой диагностикой осложнения. Установлены факторы риска летальности при ПП: комбинированная операция с резекцией или вскрытием кишечника ( $p<0,03$ ); релапаротомия, выполненная на 10 [7,5; 15] сутки после операции ( $p<0,01$ ); не устранённый источник инфекции ( $p<0,03$ ) [1–А; 22–А; 23–А; 27–А; 28–А; 31–А; 32–А; 33–А; 47–А].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. При подозрении на перитонит после операции на верхних отделах ЖКТ у пациента с функционирующими дренажами брюшной полости рекомендуется определить активность амилазы в экссудате. По концентрации



маркера с учетом клинической картины можно судить о диагнозе. Разграничивающий показатель амилазы составляет 1000 МЕ/л. Результаты диагностики трактуют следующим образом. Если концентрация амилазы соответствует или превышает данное значение, что означает положительный амилазный тест, при клинических данных, не позволяющих исключить инфекцию брюшины, диагностируют перитонит, обусловленный перфорацией полого органа. При положительном амилазном тесте, но негативном результате цветоконтрастного исследования, нужно исключить послеоперационный панкреатит, панкреатический свищ [1–А; 19–А; 58–А; 69–А].

2. При подозрении на перитонит у пациента после операции на органах мочевыделительной системы рекомендовано определять активность креатинина в содержимом из дренажей. При его концентрации, равной 330 мкмоль/л и выше, с учетом клинических симптомов перитонеальной инфекции, следует считать, что у пациента имеется послеоперационный мочевого перитонит [1–А; 19–А; 37–А; 58–А; 66–А].

3. При подозрении на перитонит, обусловленный несостоятельностью анастомоза, у пациента без функционирующих дренажей рекомендуется через 2–3 часа проводить динамический ультразвуковой контроль брюшной полости. При выявлении анэхогенного содержимого измеряют оси продольного и поперечного его изображений в пересекающихся плоскостях. Вычисляют объем жидкостных скоплений по формуле объема эллипсоида. О наличии или отсутствии ПП следует судить по изменению объема содержимого в брюшной полости с учетом клинических данных, согласно инструкции по применению [1–А; 19–А; 38–А; 57–А; 58–А; 70–А].

4. При отсутствии положительной динамики в состоянии пациента после операции на желудке, когда остаётся подозрение на несостоятельность швов анастомоза, можно применить рентгеноэндоскопический метод. По изменению на рентгенограмме размеров проекции газа в брюшной полости до и после инсуффляции воздуха в ЖКТ можно диагностировать ПП [19–А; 58–А; 65–А].

5. При положительных перитонеальных симптомах независимо от характера содержимого, полученного из дренажей, показана релапаротомия; при сомнительных симптомах перитонита и непатологическом отделяемом из дренажей вопрос о реоперации решается индивидуально; при положительном амилазном тесте следует исключить послеоперационный панкреатит, панкреатический свищ; положительный креатининовый тест подтверждает мочевого перитонит; при патологическом содержимом брюшной полости, обнаруженном при лапароскопии, – конверсия в открытую операцию [10–А; 13–А; 19–А; 24–А; 58–А].

6. Согласно разработанному методу лечения несостоятельности ПКА резецируют анастомоз, формируют новое соустье между пищеводом и тонкой кишкой. Данная операция показана при отсутствии у пациента сепсиса и органной дисфункции. Для предупреждения несостоятельности швов соустья формировать ПКА следует с помощью циркулярного сшивающего аппарата и укрывать рядом непрерывных швов [1–А; 34–А; 42–А; 59–А; 60–А].

7. Показанием к иссечению и ушиванию прободной язвы при перитоните после резекции желудка является одиночная язва с перфорацией на передней или боковой стенке культи. Для профилактики расхождения швов следует иссекать края язвы окаймляющими разрезами, переводя прободное отверстие в линейный дефект стенки желудка; ушивание выполнять, руководствуясь инструкцией по применению [1–А; 40–А; 41–А; 56–А; 63–А; 64–А].

8. При перитоните, вызванном недостаточностью желудочно-кишечного анастомоза или некрозом культи желудка, следует выполнять экстирпацию культи с формированием пищеводно-кишечного и межкишечного анастомозов. Для снижения риска неэффективного анастомозирования во время операции и несостоятельности швов соустья в послеоперационном периоде формирование ПКА следует выполнять с помощью циркулярного сшивающего аппарата с дополнительным укрытием рядом непрерывных швов, межтонкокишечный анастомоз формировать двухрядным непрерывным швом, согласно инструкции по применению [1–А; 55–А; 61–А; 62–А].

9. Эффективным вариантом хирургического лечения ПП, развившегося после цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря, позволяющим спасти жизнь пациенту, является релапаротомия с разобщением мочевого и/или кишечного тракта путем резекции кишечного анастомоза, удаления мочевого резервуара с илео-уростомией [1–А; 17–А; 43–А].

10. При подозрении на перитонит после операций по поводу опухолей внутренних гениталий следует избирать активную тактику – выполнить диагностическую лапароскопию или сразу переходить на открытую операцию [1–А; 28–А; 33–А].

11. Своевременное принятие решение о релапаротомии при перитоните после операции по поводу опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны дает возможность безопасного повторного формирования дигестивного анастомоза (реанастомозирования) [1–А; 15–А; 39–А].

12. Эмпирическую АБТ у пациентов с ПП следует начинать средством из группы карбапенемов. В отдельных случаях, если не было антибиотиков в течение более 3 суток после плановой операции, при условии выполнения радикальной хирургической санации у пациента без признаков органной дисфункции, средством выбора стартовой АБТ могут быть ЦС III–IV поколений [1–А; 2–А; 16–А; 26–А; 50 –А; 51–А; 53–А].

13. При наличии трех факторов: распространенный перитонит, почечная недостаточность, две и более релапаротомии или двух предикторов, в числе которых распространенный перитонит, высока вероятность инфицирования брюшины НФГОБ. С учетом устойчивости бактерий к разным классам антибиотиков средством выбора эмпирической АБТ может быть колистин или цефтазидим/авибактам [1–А; 12–А; 48–А; 71–А].

14. При наличии двух или трех предикторов энтерококкового инфицирования брюшины: две и более релапаротомии, стомия и каловая примесь в перитонеальном содержимом показана АЭТ одним из антимикробных средств: ванкомицин, линезолид, тигециклин [4–А; 5–А; 18–А; 48–А; 68–А].

15. При наличии трех факторов риска интраабдоминального кандидоза: операция на проксимальных отделах ЖКТ, дефект полого органа, распространенный перитонит или двух из данных предикторов, но не операция на проксимальных отделах ЖКТ, рекомендовано использование системного антимикотика. Не следует эмпирически применять итраконазол, обладающий невысокой активностью к *C. albicans* [1–А; 8–А; 11–А; 35–А; 46–А; 67–А].

16. При наличии вторичной нозокомиальной пневмонии требуется коррекция АБТ по результатам бактериологического исследования материала из нижних дыхательных путей. При выделении MRSA – назначение гликопептида (ванкомицин, тейкопланин) или даптомицина [7–А; 20–А; 52–А; 54–А].

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Монография

1–А. Шишло, И. Ф. Осложненные интраабдоминальные инфекции в онкологии и методы их коррекции / И. Ф. Шишло, С. А. Красный. – Минск : Нац. б-ка Беларуси, 2020. – 204 с.

### Статьи в рецензируемых изданиях, включенных в перечень ВАК и в иностранных изданиях

2–А. Шишло, И. Ф. Место цефалоспоринов III поколения в лечении послеоперационного перитонита у онкологических больных / И. Ф. Шишло // Онколог. журн. – 2009. – Т. 3, № 4. – С. 69–74.

3–А. Шишло, И. Ф. Антиэнтерококковая терапия при послеоперационном перитоните у онкологических больных / И. Ф. Шишло // Рецепт. – 2009. – № 4. – С. 71–78.

4–А. Шишло, И. Ф. Рациональный выбор антимикробных препаратов для терапии послеоперационного перитонита, вызванного энтерококками / И. Ф. Шишло, Ю. Н. Долгина // Рецепт. – 2009. – № 5. – С. 87–91.

5–А. Шишло, И. Ф. Выбор антибиотиков для терапии осложненных интраабдоминальных инфекций у онкоурологических больных / И. Ф. Шишло, Ю. Н. Долгина // Мед. панорама. – 2009. – № 10. – С. 54–57.

6–А. Шишло, И. Ф. Осложненные интраабдоминальные инфекции в онкоурологии / И. Ф. Шишло, А. И. Ролевич // Мед. панорама. – 2009. – № 10. – С. 57–59.

7–А. Шишло, И. Ф. Антимикробная терапия нозокомиальной пневмонии у онкологических больных с перитонитом / И. Ф. Шишло // ARS Medica. – 2010. – № 1. – С. 118–123.

8–А. Шишло, И. Ф. К вопросу о роли грибов рода *Candida* при послеоперационном перитоните у онкологических больных / И. Ф. Шишло // ARS Medica. – 2010. – № 1. – С. 124–130.

9–А. Шишло, И. Ф. Этиологическая структура вторичного перитонита и чувствительность кишечной палочки к антибиотикам у онкологических больных / И. Ф. Шишло, Ю. Н. Долгина // Онколог. журн. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 84–88.

10–А. Шишло, И. Ф. Возможности ранней диагностики послеоперационного перитонита у онкологических больных / И. Ф. Шишло // Мед. панорама. – 2010. – № 4. – С. 61–64.

11–А. Шишло, И. Ф. Исследование активности антимикотиков в отношении грибов рода *Candida*, выделенных от онкологических больных с интраабдоминальными инфекциями / И. Ф. Шишло, Ю. Н. Долгина, Е. В. Костюкович // Рецепт. – 2010. – № 4. – С. 135–139.

12–А. Шишло, И. Ф. Неферментирующие бактерии при послеоперационном перитоните у онкологических больных: эффективность антимикробной терапии / И. Ф. Шишло // Мед. новости. – 2010. – № 5–6. – С. 109–112.

13–А. Шишло, И. Ф. Эффективность методов диагностики дефекта полого органа при послеоперационном перитоните у онкологических больных / И. Ф. Шишло, В. С. Наркевич // Новости хирургии. – 2010. – № 5. – С. 88–93.

14–А. Шишло, И. Ф. Типичные абдоминальные онкологические операции и исход послеоперационного перитонита / И. Ф. Шишло // Новости хирургии. – 2010. – № 6. – С. 66–74.

15–А. Результаты комплексного лечения опухолей панкреатодуоденальной зоны / А. И. Шмак, М. Ю. Ревтович, С. В. Лашкевич, Н. Л. Суслов, А. А. Лобинский, И. Ф. Шишло, А. А. Будник, А. В. Камышников, А. А. Котов // Онколог. журн. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 45–51.

16–А. Шишло, И. Ф. Прогнозирование инфицирования брюшины энтеробактериями, продуцирующими  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра, и выбор эмпирической антибактериальной терапии послеоперационного перитонита у онкологических пациентов / И. Ф. Шишло, С. А. Красный, Ю. Н. Долгина // Онкология и радиология Казахстана. – 2021. – Т. 60, № 2. – С. 4–8.

17–А. Красный, С. А. Клинические аспекты послеоперационного перитонита, развившегося после цистэктомии / С. А. Красный, И. Ф. Шишло // Онкоурология. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 95–101.

18–А. Шишло, И. Ф. Нужна ли антиэнтерококковая терапия при послеоперационном перитоните у онкологических пациентов? / И. Ф. Шишло // Евраз. онколог. журн. – 2021. – Т. 9, № 3–4. – С. 162–167.

19–А. Возможности диагностики послеоперационного перитонита и определение показаний к релапаротомии в онкологии / И. Ф. Шишло, С. А. Красный, А. И. Шмак, Т. Н. Серова, Е. Н. Рунец, Е. О. Овчарова, Е. А. Шавликова, Е. И. Шишло // Евраз. онколог. журн. – 2021. – Т. 9, № 3–4. – С. 301–311.

#### **Статьи в журналах, сборниках, материалах съездов, конференций**

20–А. Шишло, И. Ф. Особенности антимикробной терапии нозокомиальных стафилококковых инфекций / И. Ф. Шишло // Рецепт. – 2003. – Т. 5, № 31. – С. 72–74.

21–А. Шишло, И. Ф. Интраабдоминальные инфекции в онкоурологии / И. Ф. Шишло, О. Г. Суконко, С. А. Красный // Инфекции в урологии : сб. ст. / Харьков. мед. академия последипломного образования врачей ; под ред. А. С. Переверзева. – Харьков, 2005. – С. 367–373.

22–А. Шишло, И. Ф. Причины интраабдоминальных инфекций в онкогинекологии / И. Ф. Шишло // Профилактика и лечение госпитальных инфекций. Резистентность микроорганизмов к химиопрепаратам : материалы Респ. науч.-практ. конф., Минск, 15 дек. 2006 г. / Белорус. мед. академия последипломного образования, НИИ эпидемиологии и микробиологии ; редкол.: Л. П. Титов [и др.]. – Минск, 2006. – С. 94–101.

23–А. Шишло, И. Ф. О рациональной антибактериальной терапии осложненных интраабдоминальных инфекций у онкогинекологических больных / И. Ф. Шишло, Ю. Н. Долгина // Actualități în diagnosticul și tratamentul contemporan al tumorilor organelor reproductive la femei: Șimpoz. nat. dedicat memoriei prof. I.V. Bohman / Știința, 2008. – Р. 137–142.

24–А. Шишло, И. Ф. Эффективность выявления дефекта полового органа при послеоперационном перитоните / И. Ф. Шишло // Актуальные вопросы хирургии : материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь. – Витебск, 2010. – С. 189–190.

#### **Тезисы докладов, материалы съездов, конференций**

25–А. Шишло, И. Ф. Гнойно-септические инфекции у больных со злокачественными новообразованиями гастроэнтерологической локализации / И. Ф. Шишло // III съезд онкологов и радиологов СНГ : материалы съезда. – Минск, 2004. – Ч. 2. – С. 181.

26–А. Шишло, И. Ф. Применение цефалоспоринов III поколения при послеоперационном перитоните у онкологических больных / И. Ф. Шишло // Материалы первого междунар. конгресса по онкохирургии : тез. докл., Краснодар. – Онкохирургия. – 2008. – № 1. – С. 42.

27–А. Шишло, И. Ф. Об антибактериальной терапии осложненных интраабдоминальных инфекций в онкогинекологии / И. Ф. Шишло, О. П. Матылевич // Материалы первого междунар. конгресса по онкохирургии : тез. докл., Краснодар. – Онкохирургия. – 2008. – № 1. – С. 72.

28–А. Шишло, И. Ф. Причины развития осложненных интраабдоминальных инфекций у онкогинекологических больных / И. Ф. Шишло, С. А. Мавричев // Материалы первого междунар. конгресса по онкохирургии : тез. докл., Краснодар. – Онкохирургия. – 2008. – № 1. – С. 77.

29–А. Шишло, И. Ф. Диагностика послеоперационного перитонита у онкологических больных / И. Ф. Шишло // VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ : тез. докл., Душанбе, 1–4 окт. 2010 г. – Душанбе, 2010. – С. 356.

30–А. Шишло, И. Ф. Активность антимикотиков в отношении грибов рода *Candida*, выделенных от онкологических больных с осложненными интраабдоминальными инфекциями / И. Ф. Шишло, Ю. Н. Долгина, Е. В. Костюкович // VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ : тез. докл., Душанбе, 1–4 окт. 2010 г. – Душанбе, 2010. – С. 356.

31–А. Shishlo, I. Complicated intra-abdominal infections at gynecological cancer patients / I. Shishlo, S. Mavrichev, H. Maisei // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2011. – Vol. 21, suppl. 3. – P. 1275.

32–А. Microbiological aspects of antibacterial therapy for complicated intra-abdominal infections at gynecological cancer patients / I. Shishlo, Y. Dolgina, H. Maisei, S. Mavrichev // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2011. – Vol. 21, suppl. 3. – P. 1278.

33–А. Шишло, И. Ф. Осложненные интраабдоминальные инфекции у онкогинекологических больных / И. Ф. Шишло, С. А. Мавричев, А. В. Мойсей // IV съезд онкологов Республики Беларусь : материалы съезда, Минск, 3–5 ноября 2011 г. – Онколог. журн. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 65–66.

34–А. Шишло, И. Ф. Возможности хирургического лечения послеоперационного перитонита при несостоятельности пищеводно-кишечного анастомоза / И. Ф. Шишло // V съезд онкологов Республики Беларусь, посвящ. 100-летию Н.Н. Александрова : материалы съезда, Минск, 9 июня 2017 г. – Онколог. журн. – 2017. – Т. 11, № 2, прил. – С. 83.

35–А. Шишло, И. Ф. Исследование активности антимикотиков в отношении грибов рода *Candida*, выделенных от онкологических пациентов с послеоперационным перитонитом / И. Ф. Шишло, Ю. Н. Долгина, Т. И. Сологуб // V съезд онкологов Республики Беларусь, посвящ. 100-летию Н.Н. Александрова : материалы съезда, Минск, 9 июня 2017 г. – Онколог. журн. – 2017. – Т. 11, № 2, прил. – С. 84.

36–А. Шишло, И. Ф. Факторы риска интраабдоминального инфицирования энтеробактериями, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра / И. Ф. Шишло, Ю. Н. Долгина, Е. И. Шишло // V съезд онкологов Республики Беларусь, посвящ. 100-летию Н. Н. Александрова : материалы съезда, Минск, 9 июня 2017 г. – Онколог. журн. – 2017. – Т. 11, № 2, прил. – С. 84–85.

37–А. Шишло, И. Ф. Способ диагностики послеоперационного мочевого перитонита / И. Ф. Шишло, С. А. Красный // V съезд онкологов Республики Беларусь, посвящ. 100-летию Н. Н. Александрова : материалы съезда, Минск, 9 июня 2017 г. – Онколог. журн. – 2017. – Т. 11, № 2, прил. – С. 85–86.

38–А. Шишло, И. Ф. Способ ультразвуковой диагностики послеоперационного перитонита после онкологической операции / И. Ф. Шишло, Е. О. Овчарова, Л. А. Шавликова // V съезд онкологов Республики Беларусь, посвящ. 100-летию Н. Н. Александрова : материалы съезда, Минск, 9 июня 2017 г. – Онколог. журн. – 2017. – Т. 11, № 2, прил. – С. 86–87.

39–А. Шишло, И. Ф. Результаты лечения послеоперационного перитонита, развившегося после панкреатодуоденальной резекции / И. Ф. Шишло, А. И. Шмак, А. А. Котов, А. А. Лобинский, Е. П. Мартынов, Н. Л. Суслов, Ф. В. Ерзинкян, А. В. Ерошенко, Е. И. Шишло // Тезисы X съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Сочи, 23–25 апреля 2018 г. – Евраз. онколог. журн. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 112.

40–А. Шишло, И. Ф. Хирургическое лечение послеоперационного перитонита при локализации источника инфекции в верхних отделах желудочно-кишечного тракта / И. Ф. Шишло, С. А. Красный // Тезисы XI съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Казань, 23–25 апреля 2020 г. – Евраз. онколог. журн. – 2020. – Т. 8, № 2, прил. – С. 163.

41–А. Шишло, И. Ф. Возможности устранения послеоперационного перитонита при локализации источника инфекции в гастродуоденальной зоне / И. Ф. Шишло, С. А. Красный // Тезисы XI съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Казань, 23–25 апреля 2020 г. – Евраз. онколог. журн. – 2020. – Т. 8, № 2, прил. – С. 164.

42–А. Шишло, И. Ф. Способ хирургической коррекции несостоятельности пищеводно-кишечного анастомоза при послеоперационном перитоните / И. Ф. Шишло, С. А. Красный // Тезисы XI съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Казань, 23–25 апреля 2020 г. – Евраз. онколог. журн. – 2020. – Т. 8, № 2, прил. – С. 165.

43–А. Шишло, И. Ф. Результаты хирургического лечения послеоперационного перитонита у онкоурологических пациентов / И. Ф. Шишло, С. А. Красный // Научно-практические аспекты современной онкологии : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию кафедры онкологии БелМАПО, Минск, 12 ноября 2020 г. – Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 4, прил. – С. 87–88.

44–А. Шишло, И. Ф. Антимикробная терапия послеоперационного перитонита у онкоурологических пациентов / И. Ф. Шишло, С. А. Красный, Ю. Н. Долгина // Научно-практические аспекты современной онкологии : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию кафедры онкологии БелМАПО, Минск, 12 ноября 2020 г. – Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 4, прил. – С. 88–89.

45–А. Шишло, И. Ф. Микробиологические аспекты антибактериальной терапии послеоперационного перитонита в онкоурологии / И. Ф. Шишло, С. А. Красный, Ю. Н. Долгина // Научно-практические аспекты современной онкологии : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию кафедры онкологии БелМАПО, Минск, 12 ноября 2020 г. – Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 4, прил. – С. 89.



46–А. Шишло, И. Ф. Результаты лечения послеоперационного перитонита у онкологических пациентов с кандидозом и колонизацией брюшины *Candida spp.* / И. Ф. Шишло С. А. Красный, Ю. Н. Долгина // Научно-практические аспекты современной онкологии : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию кафедры онкологии БелМАПО, Минск, 12 ноября 2020 г. – Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 4, прил. – С. 90.

47–А. Шишло, И. Ф. Микробиологические аспекты антибактериальной терапии осложненных интраабдоминальных инфекций в онкогинекологии / И. Ф. Шишло, С. А. Красный, Ю. Н. Долгина // Тезисы внеочередн. XII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н. Н. Трапезникова, посвящ. 25-летию I Съезда АДИОР, Москва, 7–9 апреля 2021 г. – Евраз. онколог. журн. – 2021. – Т. 9, № 1, прил. – С. 169.

48–А. Шишло, И. Ф. Особенности антибактериальной терапии послеоперационного перитонита в онкоурологии: результаты микробиологического мониторинга / И. Ф. Шишло, С. А. Красный, Ю. Н. Долгина // Тезисы внеочередн. XII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н. Н. Трапезникова, посвящ. 25-летию I Съезда АДИОР, Москва, 7–9 апреля 2021 г. – Евраз. онколог. журн. – 2021. – Т. 9, № 1, прил. – С. 248–249.

49–А. Шишло, И. Ф. Нужна ли антиэнтерококковая терапия при послеоперационном перитоните у онкологических пациентов? / И. Ф. Шишло, С. А. Красный, Ю. Н. Долгина // Парадигмы лекарственной терапии у онкологических больных : материалы III науч.-практ. онлайн-конф. с междунар. участием, г. Обнинск, 21–22 мая 2021г. – Обнинск, 2021. – С. 96.

50–А. Шишло, И. Ф. Прогнозирование инфицирования брюшины энтеробактериями, продуцирующими  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра / И. Ф. Шишло, С. А. Красный, Ю. Н. Долгина // Парадигмы лекарственной терапии у онкологических больных : материалы III науч.-практ. онлайн-конф. с междунар. участием, г. Обнинск, 21–22 мая 2021 г. – Обнинск, 2021. – С. 97.

51–А. Шишло, И. Ф. Выбор средств эмпирической антибактериальной терапии послеоперационного перитонита в онкологии / И. Ф. Шишло, С. А. Красный, Ю. Н. Долгина // Сборник тезисов VI конгресса онкологов и радиологов Республики Узбекистан, Нукус, 21–22 мая 2022 г. – Клинич. и эксперимент. онколог. – 2022. – С. 237.

52–А. Шишло, И. Ф. Антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии при послеоперационном перитоните у онкологических пациентов / И. Ф. Шишло, С. А. Красный, Ю. Н. Долгина // Сборник тезисов VI конгресса онкологов и радиологов Республики Узбекистан, Нукус, 21–22 мая 2022 г. – Клинич. и эксперимент. онколог. – 2022. – С. 237–238.

53–А. Шишло, И. Ф. Карбапенемы – средства выбора эмпирической антибактериальной терапии послеоперационного перитонита энтеробактериальной этиологии в онкологии // И. Ф. Шишло, С. А. Красный, Ю. Н. Долгина // Парадигмы лекарственной терапии у онкологических больных : материалы IV науч.-практ. конф., г. Москва, 8–9 сентября 2022 г. – Москва, 2022. – С. 44.

54–А. Шишло, И. Ф. Особенности антибактериальной терапия нозокомиальной пневмонии при послеоперационном перитоните у онкологических пациентов // И. Ф. Шишло, С. А. Красный, Ю. Н. Долгина // Парадигмы лекарственной терапии у онкологических больных : материалы IV науч.-практ. конф., г. Москва, 8–9 сентября 2022г. – Москва, 2022. – С. 45.

#### **Инструкции по применению**

55–А. Метод хирургического лечения перитонита после хирургической операции по поводу рака желудка : инструкция по применению № 056-0817 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30.08.2017 / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова ; сост.: И. Ф. Шишло, С. А. Красный, А. И. Шмак. – Минск, 2018. – 9 с.

56–А. Метод хирургического лечения одиночной перфоративной язвы желудка после его резекции по поводу рака желудка : инструкция по применению № 057-0817 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30.08.2017 / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова ; сост.: И. Ф. Шишло, С. А. Красный, А. И. Шмак. – Минск, 2018. – 6 с.

57–А. Метод ультразвуковой диагностики перитонита после полостной онкологической операции : инструкция по применению № 088-1017 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 01.11.2017 / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова ; сост.: И. Ф. Шишло, С. А. Красный, А. В. Карман, Е. О. Овчарова, Л. А. Шавликова. – Минск, 2018. – 5 с.

58–А. Алгоритм диагностики послеоперационного перитонита у онкологических пациентов : инструкция по применению № 089-1017 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 01.11.2017 / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова ; сост.: И. Ф. Шишло, С. А. Красный, А. И. Шмак. – Минск, 2018. – 8 с.

59–А. Метод хирургического лечения несостоятельности пищеводно-кишечного анастомоза после гастрэктомии по поводу рака желудка : инструкция по применению № 090-1017 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 01.11.2017 / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова ; сост.: И. Ф. Шишло, С. А. Красный, А. И. Шмак. – Минск, 2018. – 6 с.

## Патенты на изобретения

60–А. Способ хирургического лечения несостоятельности пищеводно-кишечного анастомоза : пат. ВУ 20254 / И. Ф. Шишло. – Оpubл. 30.08.2016.

61–А. Способ формирования пищеводно-кишечного анастомоза при послеоперационном перитоните с помощью циркулярного сшивающего аппарата : пат. ВУ 20300 / И. Ф. Шишло. – Оpubл. 30.08.2016.

62–А. Способ формирования терминолатерального межтонкокишечного анастомоза при послеоперационном перитоните : пат. ВУ 20346 / И. Ф. Шишло. – Оpubл. 30.08.2016.

63–А. Способ ушивания перфоративной язвы резецированного желудка при послеоперационном перитоните : пат. ВУ 20360 / И. Ф. Шишло. – Оpubл. 30.08.2016.

64–А. Способ профилактики несостоятельности швов при ушивании перфоративной язвы резецированного желудка в условиях послеоперационного перитонита : пат. ВУ 20477 / И. Ф. Шишло. – Оpubл. 30.10.2016.

65–А. Способ ранней диагностики послеоперационного перитонита : пат. ВУ 20482 / И. Ф. Шишло, С. А. Красный, Т. Н. Серова, Е. Н. Рунец. – Оpubл. 30.10.2016.

66–А. Способ диагностики послеоперационного мочевого перитонита : пат. ВУ 21481 / И. Ф. Шишло, С. А. Красный. – Оpubл. 30.12.2017.

67–А. Способ прогнозирования инфицирования или колонизации брюшины *Candida spp.* у онкологического пациента с послеоперационным перитонитом : пат. ВУ 21923 / И. Ф. Шишло, С. А. Красный, Е. И. Шишло. – Оpubл. 30.06.2018.

68–А. Способ прогнозирования энтерококкового инфицирования брюшины у онкологического пациента с послеоперационным перитонитом : пат. ВУ 21996 / И. Ф. Шишло, С. А. Красный, Е. И. Шишло. – Оpubл. 30.06.2018.

69–А. Способ ранней диагностики послеоперационного перитонита у пациента с дренированием брюшной полости : пат. ВУ 22005 / И. Ф. Шишло, Е. И. Шишло. – Оpubл. 30.06.2018.

70–А. Способ диагностики послеоперационного перитонита, ассоциированного с перфорацией полого органа, у онкологического пациента : пат. ВУ 22057 / И. Ф. Шишло, Е. О. Овчарова, Е. А. Шавликова. – Оpubл. 30.08.2018.

71–А. Способ прогнозирования инфицирования брюшины неферментирующими грамотрицательными бактериями у онкологического пациента с послеоперационным перитонитом : пат. ВУ 22081 / И. Ф. Шишло, С. А. Красный, Е. И. Шишло. – Оpubл. 30.08.2018.

## РЭЗІЮМЭ

Шышла Іосіф Феліксавіч

### Перытаніт пасля анкалагічных аперацый: прычыны, дыягностыка, лячэнне і прагноз

**Ключавыя словы:** онкахірургія, пасляоперацыйны перытаніт (ПП), дыягностыка, рэлапаратамія, антыбактэрыяльная тэрапія (АБТ), прагназаванне рэзістэнтных патагенаў

**Мэта даследавання:** палепшыць непасрэдняы вынікі лячэння пацыентаў з анкалагічнымі захворваннямі шляхам распрацоўкі новых метадаў аказання медыцынскай дапамогі пры ПП.

**Метады даследавання і выкарыстаная апаратура:** статыстычны, клінічны, радыялагічны, мікрабіялагічны; сканер Toshiba Aplio 500; рэнтгенаўскі комплекс Siregraph CF; шматрэзкавыя сканеры Siemens, GP, Canon; бактэрыялагічны аналізатар Vitek 2 Compact (bioMérieux).

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Створаны алгарытм дыягностыкі ПП на аснове тыпавых і распрацаваных метадаў выяўлення дэфекту лага органа, які дазволіў дакладна вызначыць паказанні да рэлапаратаміі ў 86,8% пацыентаў.

Распрацаваныя аперацыі пры негрунтоўнасці страваводна-кішэчнага анастамозу, прабаднай язве куксы страўніка, негрунтоўнасці швоў гаэтраэнтэраанастамозу / некрозе куксы дазваляюць не дапусціць смяротных зыходаў ад ПП пры раку страўніка.

Пры перытаніце, які развіўся пасля цыстэктаміі, больш эфектыўна раз'яднальная рэсекцыя кішэчніка і мачавых шляхоў.

Вызначана клінічная значнасць энтэрабактэрыяў, неферментуючых грамадмоўных бактэрыяў, энтэракокаў і грыбоў роду *Candida* пры ПП; удакладнены паказанні да прымянення цэфаласпарынаў, карбапенэмаў, антыэнтэракокавых сродкаў, антымікотыкаў.

Распрацаваны прагнастычныя мадэлі, якія дазваляюць ацаніць рызыку інфіцыравання брушыны тым ці іншым відам (родам) рэзістэнтных мікраарганізмаў.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** у арганізацыях аховы здароўя, якія аказваюць хірургічную дапамогу пацыентам з перытанітам.

**Галіна прымянення:** онкахірургія, хірургія, прамянёвая дыягностыка, клінічная мікрабіялогія, антымікробная тэрапія.

## РЕЗЮМЕ

**Шишло Иосиф Феликсович**

### **Перитонит после онкологических операций: причины, диагностика, лечение и прогноз**

**Ключевые слова:** онкохирургия, послеоперационный перитонит (ПП), диагностика, релапаротомия, антибактериальная терапия (АБТ), прогнозирование резистентных возбудителей

**Цель исследования:** улучшить непосредственные результаты лечения пациентов с онкологическими заболеваниями путем разработки новых методов оказания медицинской помощи при ПП.

**Методы исследования и использованная аппаратура:** статистический, клинический, радиологический, микробиологический; сканер Toshiba Aplio 500; рентгеновский комплекс Siregraph CF; многосрезовые сканеры Siemens, GP, Canon; бактериологический анализатор Vitek 2 Compact (bioMérieux).

**Полученные результаты и их новизна.** Создан алгоритм диагностики ПП на основе типовых и разработанных методов выявления дефекта полого органа, позволивший верно определить показания к релапаротомии у 86,8% пациентов.

Разработанные операции при несостоятельности пищеводно-кишечного анастомоза, прободной язве культи желудка, несостоятельности швов гастроэнтероанастомоза / некрозе культи позволяют не допустить летальных исходов от ПП при раке желудка.

При перитоните, развившемся после цистэктомии, более эффективна разобщающая резекция кишечника и мочевых путей.

Определена клиническая значимость энтеробактерий, неферментирующих грамотрицательных бактерий, энтерококков и грибов рода *Candida* при ПП; уточнены показания к применению цефалоспоринов, карбапенемов, антиэнтерококковых средств, антимикотиков.

Разработаны прогностические модели, позволяющие оценить риск инфицирования брюшины тем или иным видом (родом) резистентных микроорганизмов.

**Рекомендации по использованию:** в организациях здравоохранения, оказывающих хирургическую помощь пациентам с перитонитом.

**Область применения:** онкохирургия, хирургия, лучевая диагностика, клиническая микробиология, антимикробная терапия.

## SUMMARY

**Shishlo Iosif Felixovich**

### **Peritonitis after Oncological Operations: Causes, Diagnosis, Treatment and Prognosis**

**Key words:** oncosurgery, postoperative peritonitis (PP), diagnosis, relaparotomy, antibacterial therapy (ABT), prediction of resistant pathogens

**The aim of the work:** is to improve the immediate results of treatment of patients with cancer by developing new methods of providing medical care for PP.

**Research methods and equipment used:** statistical, clinical, radiological, microbiological; Toshiba Aplio 500 scanner; Siregraph CF X-ray complex; Siemens, GP, Canon multi-slice scanners; Vitek 2 Compact bacteriological analyzer (bioMérieux).

**The results obtained and their novelty.** An algorithm for the diagnosis of PP has been created based on standard and developed methods for detecting a hollow organ defect, which made it possible to correctly determine the indications for relaparotomy in 86.8% of patients.

The developed operations for the failure of esophageal-intestinal anastomosis, perforated ulcer of the stomach stump, failure of gastroenteroanastomosis sutures / necrosis of the stump make it possible to prevent fatal outcomes from PP in gastric cancer.

In case of peritonitis that develops after cystectomy, dissociative resection of the intestine and urinary tract is more effective.

The clinical significance of enterobacteria, non-fermenting Gram-negative bacteria, enterococci and fungi of the genus *Candida* in PP has been determined; indications for the use of cephalosporins, carbapenems, antienterococcal agents, and antimycotics are substantiated.

Prognostic models have been developed to assess the risk of infection of the peritoneum by one or another type (genus) of resistant microorganisms.

**Recommendations for use:** in healthcare organizations providing surgical care to patients with peritonitis.

**Scope of application:** oncosurgery, surgery, radiation diagnostics, clinical microbiology, antimicrobial therapy.

Подписано в печать 20.03.24. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,7. Тираж 60 экз. Заказ 137.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.