

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, заведующего кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук (3.1.9.-хирургия), профессора Рагимова Разина Мирзекеримовича на диссертационную работу Мусагалиева Артура Абдулхаировича на тему: «Значение белков острой фазы для дифференциальной диагностики микробной контаминации брюшной полости при перитоните», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 - хирургия..

### **Актуальность темы исследования**

Одной из наиболее сложных проблем абдоминальной хирургии и интенсивной терапии остается лечение гнойно-воспалительных заболеваний органов брюшной полости и их осложнений. Летальность при перитонитах не имеет выраженной тенденции к снижению и колеблется, по данным последних лет, от 19% до 70%. Спасение жизни больных в этих случаях зависит от своевременной диагностики и эффективности хирургического вмешательства. Тяжелые воспалительные и деструктивные поражения органов брюшной полости являются, по своей сути, абдоминальными инфекционными заболеваниями, нередко приводящими к развитию некурабельного сепсиса.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, методом выбора является своевременное выполнение оперативного вмешательства с проведением в послеоперационном периоде рациональной противовоспалительной и детоксикационной терапии.

Благодаря созданию новых антибактериальных препаратов, удалось разработать методы эффективного лечения многих заболеваний инфекцион-

ной природы. Вместе с тем, частое применение антибиотиков без должных показаний, нарушения схем лечения, неадекватные дозировки препаратов привели к тому, что микроорганизмы, вызывающие гнойно-септические заболевания, стали малочувствительными к известным современным антибактериальным препаратам. При этом необходимо отметить, что повышение резистентности, практически, всех доминирующих патогенных микроорганизмов происходит гораздо быстрее, нежели создаются новые препараты, способные влиять на антибиотикоустойчивые бактерии. Кроме того, антибиотикотерапия сопровождается рядом нежелательных эффектов, таких как дисбиоз кишечника, аллергические реакции, угнетение функций печени и др.

Поэтому данные микробиологических исследований играют решающую роль для рациональной терапии абдоминальной инфекции в хирургии. Высокий уровень микробиологических исследований подразумевает точную идентификацию микроорганизма, которая невозможна без использования в рутинной работе современных микробиологических анализаторов, которые позволяют оперативно (в течение 6-24 часов) идентифицировать видовую принадлежность микроорганизмов и определить чувствительность возбудителей инфекции к антибактериальным препаратам.

При отсутствии экспресс-тестов бактериологический посев и многодневное культивирование образцов крови, перитонеальной жидкости на дифференциально-диагностических средах с отставанием информирует о характере течения инфекционного процесса в брюшной полости, ведет к запоздалой хирургической коррекции возникающих осложнений.

Следовательно, разработка простого и доступного способа быстрой диагностики спектра бактериальной контаминации брюшины остается актуальной проблемой абдоминальной хирургии.

Представленное для оппонирования диссертационное исследование Мусагалиева Артура Абдулхаировича вносит существенный вклад в решение проблемы в изучении связи белков острой фазы (БОФ) в сыворотках крови и перитонеальных экссудатах с характером возбудителя абдоминальной ин-

фекции для ранней диагностики перитонита и своевременного начала этиотропной антибиотикотерапии, что делает настоящее исследование, безусловно, актуальным и имеющим важное практическое значение для здравоохранения.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Для решения поставленных задач диссертант выполнил значительный объем экспериментальных и клинических исследований, проведя сначала эксперименты по моделированию монобактериального перитонита на 90 крысах линии Вистар и затем повторил исследования на клиническом материале на образцах сывороток крови и перитонеальной жидкости, взятой у 230 больных с деструктивными формами аппендицита, холецистита и панкреатита, осложненных перитонитом. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Полученных автором данных вполне достаточно для научного обоснования достоверных выводов, вытекающих из поставленных цели и задачам, отражающих суть законченной диссертации.

Обоснованность результатов, полученных в диссертации, обеспечена адекватностью использованных методов, достаточным объемом и репрезентативностью анализируемых показателей, их корректной статистической обработкой. Проведение исследования одобрено этическим комитетом.

### **Научная новизна и достоверность положений, выводов и рекомендаций**

Научная новизна работы А.А. Мусагалиева состоит в том, что им впервые проведено комплексное иммунохимическое исследование изменений состава БОФ, иммуноглобулина G и лизоцима сыворотки крови и перитонеальной жидкости у подопытных крыс на модели перитонита, вызванного однократным внутрибрюшинным введением пяти различных культур условно патогенных возбудителей абдоминальной инфекции.

При этом автором впервые установлена связь между концентрациями некоторых БОФ и определенными штаммами патогенных микроорганизмов.

Установленная на животных закономерность о способности некоторых сывороточных белков коррелировать с определенными видами микроорганизмов, полностью подтвердилась на 230 больных перитонитом.

Автором диссертации резюмировано, что из изученных одновременно в сыворотках крови и в перитонеальных экссудатах семи белков (СРБ, Фр, ЛФ,  $\alpha$ 2-МГ, ПДФ, ЛЗЦ и IgG) наиболее информативными являются только четыре: лактоферрина, лизоцима, продуктов деградации фибриногена и иммуноглобулина G, определение которых в сыворотке крови и перитонеальной жидкости, позволяет с первого дня поступления пациента с подозрением на перитонит, не дожидаясь результатов бактериологического исследования, начинать ориентированную на предполагаемый штамм возбудителя целенаправленную антибактериальную терапию. На основе этих результатов Мусагалиевым А.А. разработаны и запатентованы три способа ранней добактериологической диагностики стрептококковой, стафилококковой и грамотрицательной абдоминальной хирургической инфекции, имеющие важное клинико-диагностическое значение для своевременного начала адекватной антибактериальной терапии перитонита.

Все вышеизложенное убедительно свидетельствует о высокой научной значимости работы.

Диссертация соответствует указанной специальности 3.1.9 – Хирургия.

### **Научно-практическая значимость диссертации**

Научная ценность диссертации Мусагалиева А.А. «Значение белков острой фазы для дифференциальной диагностики микробной контаминации брюшной полости при перитоните» многообразна. Теоретическое значение работы состоит в разработке на крысах модели экспериментального гнойного перитонита, вызванного монокультурой патогенных бактерий и установлении белковых маркеров, ассоциированных с каждым конкретным серотипом. Результаты исследований Мусагалиева А.А. семи БОФ выявили связь между

уровнями четырех, наиболее показательных белковых индикаторов в сыворотках крови и перитонеальном экссудате у пациентов с послеоперационным перитонитом, с типом абдоминальных штаммов микроорганизмов, высеваемых от этих больных.

Результаты исследований позволили автору разработать способ опережающей бактериологическую диагностику экспресс-диагностики стафилококковой, стрептококковой и грамотрицательной абдоминальной инфекции, позволяющий своевременно начинать целенаправленную антибактериальную терапию перитонита и тем самым улучшить результаты лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости (получено 3 патента РФ на изобретения №2705384, №2705385, №2705415).

Результаты исследований отражены в 16 научных работах, в том числе - четырех журнальных статьях в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертационных исследований.

Результаты исследования были представлены автором на российских и международных конференциях и внедрены в клиническую практику хирургических отделений лечебных учреждений г. Астрахани и в учебный процесс Астраханского государственного медицинского университета.

### **Связь работы с планом НИР по хирургии**

Диссертационная работа Мусагалиева Артура Абдулхаировича выполнена по плану НИР ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (номер госрегистрации темы диссертации АААА-А16-116071210049-4).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа Мусагалиева А.А. изложена на 150 страницах компьютерного текста, выполнена в традиционном стиле. Текст диссертации иллюстрирован 10 рисунками, 19 таблицами, 5 клиническими примерами.

Состоит из введения, 4 глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографического списка, который содержит 221 отечественных и 52 зарубежных источников.

Во введении автором подчеркнута актуальность научного исследования. Представлены цель, задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна, практическая значимость работы, а также пункты традиционных характеристик работы.

Цель исследования сформулирована четко, поставленные задачи отвечают актуальности проблемы и полностью соответствует цели исследования.

Литературный обзор основан на анализе 273 источников. В основном они опубликованы за последние 5-10 лет. Достаточно подробно изложены основные патологические процессы и синдромы перитонита и риска возникновения абдоминальной инфекции. В этой же главе автор дает характеристику методов бактериологических исследований для эффективной антибактериальной терапии перитонита и современные способы анализа микробного спектра. Состоянию проблемы белков острой фазы в оценке основных синдромов перитонита, во взаимосвязи с анализом микробного профиля этих больных, посвящена заключительная часть первой главы. В конце главы подчеркнута актуальность выбранной темы диссертационного исследования.

В главе «Материал и методы исследования» дана характеристика клинического материала, критерии включения и исключения больных из исследования, приводятся таблицы по всем необходимым данным. Далее в этой главе автор дает общую характеристику экспериментальных методов исследования, включая технику моделирования перитонита, путем внутрибрюшинного инфицирования их брюшной полости крыс различными патогенными штаммами бактерий. Описаны методы инструментальных и лабораторных исследований, в том числе биохимических и иммунохимических. Завершается глава методами статистической обработки полученного материала. Методы исследования отвечают современному состоянию проблемы.

В работе учтены современные принципы биомедицинской этики и обеспечения доказательности исследования. В целом материал и методы исследования подчеркивают достаточно высокий методический и методологический уровень диссертационного исследования.

В «Результатах собственных исследований» отдельно приводятся данные экспериментального и клинического исследования.

В главе 3 автор подробно останавливается на изменениях спектра белков острой фазы в сыворотках крови и перитонеальном экссудате у крыс при моделировании перитонита различными штаммами бактерий. В первые 24 часа и через 48 и 72 часа после инфицирования грамположительными и грамотрицательными бактериями в крови и особенно в перитонеальном экссудате крыс статистически достоверно повышается концентрация СРБ, ЛФ, ПДФ и ЛЗЦ и снижается ниже нормы IgM. Специфичным для грамотрицательных бактерий белком является ЛЗЦ, для стафилококка - ПДФ, а для стрептококка - ЛФ.

Таким образом, определяя некоторые белки экспресс-методом в двух биологических жидкостях и рассчитывая коэффициент отношений концентрации ЛЗЦ в крови и перитонеальной жидкости, можно с определенной степенью вероятности с первых дней предположить характер бактериальной обсемененности брюшной полости у крыс. Глава хорошо иллюстрирована.

В главе 4 собственных исследований подробно анализируются результаты изучения содержания 7 БОФ в сыворотках крови и перитонеальном экссудате 230 больных с деструктивным аппендицитом, деструктивным холециститом и деструктивным панкреатитом, осложненным перитонитом и 39 здоровых людей (доноров) контрольных группы. Ретроспективно у пациентов с перитонитом проведена микробиологическая оценка характера бактериальной обсемененности перитонеального экссудата. Характер бактериологического исследования сопоставлен с результатами опережающей диагностики возбудителя перитонита по разработанному автором способу.

Таким образом, определяя уровень лактоферрина, лизоцима, продуктов деградации фибриногена, иммуноглобулина G в двух биологических жидкостях и рассчитывая коэффициент отношений концентрации в крови и перитонеальной жидкости, с определенной степенью вероятности с первых дней можно предположить характер бактериальной обсемененности брюшной полости.

По результатам проведенного исследования Мусагалиевым А.А. разработаны способы ранней добактериологической диагностики стрептококковой, стафилококковой и грамотрицательной абдоминальной хирургической инфекции путем определения в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у больных перитонитом уровня четырех специфических для каждой инфекции белков.

При значении ДК равном или выше 2,4 только  $K_{IGG}$  и  $K_{ПДФ}$  с высокой степенью достоверности диагностируют наличие у пациента с перитонитом стафилококковую инфекцию, при значении ДК равном или выше 3,8 только  $K_{ЛФ}$  и  $K_{ПДФ}$ , с высокой степенью достоверности диагностируют наличие у пациента с перитонитом стрептококковую инфекцию, при значении ДК равном или выше 2,8 только  $K_{ЛФ}$  и  $K_{ЛЗЦ}$ , с высокой степенью достоверности диагностируют наличие у пациента с перитонитом грамотрицательную абдоминальную инфекцию, и при значении ДК равном или выше 5,5 для всех четыре  $K$  диагностируют смешанную абдоминальную инфекцию.

В заключительном разделе главы 4 приведены 5 клинических примеров.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» изложено основное содержание диссертационной работы и результаты обсуждения полученных результатов, представлены выводы и практические рекомендации.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Содержание автореферата полностью соответствует рукописи диссертации и достаточно полно отражает её содержание. Основные положения ил-

люстрированы таблицами и позволяют составить полное представление о работе.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний по методологии, организации и проведению научного исследования, а также содержанию рукописи и автореферата нет.

Имеющиеся недостатки представленной работы не снижает научно-практической ценности выполненной работы.

При изучении текста диссертации возник ряд вопросов:

1. Обнаружены ли Вами возрастные и гендерные отличия по исследованным иммунохимическим показателям?

2. В работе говорится о доступности иммунохимического анализа на белки, но не приводятся сведений о конкретной стоимости анализа. Сколько будет стоить одно ваше исследование в условиях хирургического отделения?

### **Заключение о соответствии диссертации критериям**

#### **«Положения о присуждении ученых степеней»**

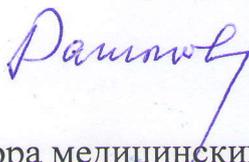
Диссертационная работа Мусагалиева Артура Абдулхаировича «Значение белков острой фазы для дифференциальной диагностики микробной контаминации брюшной полости при перитоните», выполненная под руководством доктора мед. наук, профессора Э.А. Кчибекова и научного консультанта доктора мед. наук А.В. Коханова, является законченным научно квалифицированным трудом, выполненным на высоком научно-методическом уровне. Работа содержит новое решение важнейшей медицинской задачи по улучшению результатов лечения больных с перитонитом путем раннего до-бактериологического прогноза возбудителя абдоминальной хирургической инфекции по уровню специфических БОФ в сыворотке крови и перитонеальном экссудате больного перитонитом и соответствует требованиям пункта 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 11.09. 2021 г. № 1539),

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а Мусагалиев Артур Абдулхаирович заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. - «Хирургия».

### Официальный оппонент

Заведующий кафедрой нормальной физиологии  
Федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Дагестанский государственный  
медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
367000, Республика Дагестан,  
г. Махачкала, пл. Ленина, 1.  
e-mail: razinragimov@mail.ru  
Телефон: +7(928) 945-38-19.  
доктор медицинских наук (3.1.9 – Хирургия),  
профессор

Рагимов Разин Мирзекеримович



Подпись доктора медицинских наук, профессора Р.М. Рагимова заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета  
ФГБОУ ВО Дагестанский ГМУ  
Минздрава России,



А.А. Эседова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.  
Телефон: 8(722) 67-49-03  
электронная почта: dgma@list.ru

« 8 » ноября 2021 г.

