

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе  
докт. техн. наук, доцент  
Воротилин Михаил Сергеевич



«29» мая 2020 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Тульский государственный университет»

Диссертация «Инфекция *Helicobacter pylori* как отягощающий фактор ревматоидного артрита» выполнена на кафедре «Внутренние болезни» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет», медицинский институт

В период подготовки диссертации соискатель Плахова Анжела Октаевна работала в Государственном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница №2 г. Тулы имени Е.Г.Лазарева» в должности врача-ревматолога и обучалась в заочной аспирантуре федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет».

В 2013 г. окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тульский государственный университет», медицинский институт по специальности «Лечебное дело». В 2020 г. окончила заочную аспирантуру федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет» по специальности «Клиническая медицина».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2020 г. федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Тульский государственный университет».

Научный руководитель – Сороцкая Валентина Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры «Внутренние болезни» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет», медицинский институт.

**По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

Диссертационная работа Плаховой Анжелы Октаевны «Инфекция

*Helicobacter pylori* как отягощающий фактор ревматоидного артрита» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, обладающей научной новизной и научно-практической ценностью.

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют.

Работа посвящена изучению влияния инфекции *Helicobacter pylori* на течение ревматоидного артрита.

Работа включала три последовательных этапа:

1. «Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди пациентов города Тулы без ревматических заболеваний». В ретроспективный анализ вошли 3 288 пациентов, ранее обследованных на наличие инфекции *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), средний возраст пациентов  $42,5 \pm 15,2$  лет, женщин — 1 750 (53,2 %), мужчин — 1 538 (46,8 %). Средний возраст женщин  $43,7 \pm 15,5$ , мужчин —  $41,2 \pm 14,5$  лет. Сбор общего анамнеза выполняли с использованием истории болезни пациента и имеющейся медицинской документации.

По данным ретроспективного исследования, верификация *H.pylori* была проведена следующими тестами:

- дыхательный аммиачный экспресс-тест ( $n = 949$ ) (тест-система Хелик с индикаторной трубкой), (ООО «АМА», Россия);

- серологическая диагностика — количественное определение IgG-антител к *H.pylori* в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) ( $n = 2155$ ) (Euroimmun, Германия);

- экспресс-диагностика *H.pylori* по уреазной активности биоптата ( $n = 184$ ), (тест-система Хелпил), (ООО «АМА», Россия)

2. «Частота выявления инфекции *Helicobacter pylori* среди больных ревматоидным артритом». В проспективное клиническое исследование вошли 119 человек с ревматоидным артритом (РА), из них 81,5% составили женщины, 18,5% — мужчины. Средний возраст пациентов составил  $42,9 \pm 10,7$  лет, средняя продолжительность болезни -  $8,3 \pm 3,2$  года. Чаще выявлялись III ( $n=44$ ) и IV ( $n=65$ ) рентгенологические стадии, среднее значение индекса DAS28 —  $4,9 \pm 1,0$  (умеренная активность РА).

Обследование больных включало сбор анамнеза, физикальный осмотр, учитывался характер течения основного заболевания и ответ на проводимую терапию, наличие и лечение сопутствующей патологии. Всем больным проводилось лабораторное обследование: общий анализ крови (ОАК), включая скорость оседания эритроцитов (СОЭ), определение С-реактивного белка

(СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

В качестве основного метода оценки активности воспаления при РА и эффективности проводимой терапии применялся индекс активности заболевания DAS28.

Больным с РА в настоящем клиническом исследовании была выполнена ФЭГДС по общепринятой методике со взятием биоптатов слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка (1×2 биоптата). Описания визуальных изменений слизистой оболочки ЖКТ вносились в специально разработанный бланк обследования пациента. Диагностика *H.pylori* проводилась с помощью тест-системы Хелпил-тест на основе твердого пористого гигроскопического волокнистого носителя (ООО «АМА», Россия).

3. «Динамика показателей клинико-лабораторной активности ревматоидного артрита у *H.pylori*-позитивных и *H.pylori*-негативных больных». В соответствии с задачами исследования, пациенты (n=119) были разделены на три группы: первую группу составили 50 больных РА, которые инфицированы *H.pylori* и которым была проведена эрадикационная терапия в течение десяти дней. Через две недели после эрадикационной терапии был проведен контроль эрадикации с помощью скрининг-теста, представляющего качественное определение антигена *H.pylori* в образцах кала ("Dialab", Австрия). По результатам теста, успешная эрадикация была проведена у 48 человек (96 %), которые продолжили участие в исследовании. В данной группе была проанализирована динамика показателей клинико-лабораторной активности РА на фоне эрадикационной терапии *H.pylori*.

Во вторую группу вошли 47 больных РА, которые инфицированы *H.pylori* и которым не проводилась эрадикационная терапия.

В третью группу вошли 22 больных РА без *H.pylori*-инфекции. Во всех группах оценивались показатели активности РА в динамике через один, три и шесть месяцев наблюдения.

Методы статистической обработки данных включали описательную статистику, сравнительный и корреляционный анализ.

В результате проведенного исследования инфицированность *H.pylori* пациентов города Тулы без ревматической патологии составила 51,46 %. При сравнении показателей инфицированности по полу оказалось, что среди 1 538 мужчин *H.pylori* выявлена у 51,2 %, а среди 1 750 женщин — у 51,7 %, т. е. практически в равной степени. По результатам анализа структуры *H.pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний в разных возрастных группах выявлено, что в группе молодого возраста преобладали хроническая

язва луковицы 12-перстной кишки (ДПК) (35,9 %) ( $p=0,023$ ) и поверхностный гастродуоденит (28,2 %) ( $p < 0,05$ ).

В группе среднего возраста чаще встречались хроническая язва ДПК (42,4 %) ( $p < 0,05$ ) и эрозии желудка (22,2 %) ( $p < 0,05$ ).

В группе пожилого возраста чаще встречались хроническая язва ДПК (20,0 %) ( $p = 0,043$ ) и поверхностный гастродуоденит (17,8 %) ( $p < 0,05$ ), а в старческом возрасте — атрофический гастрит (43,8 %) ( $p = 0,004$ ).

По полученным данным, у больных РА инфицированность *H.pylori* была достаточно высокой — 81,5 %, что значительно превышало таковую в популяции жителей города Тулы (51,48 %) ( $X^2 = 42,02$ ,  $p < 0,001$ ). У женщин инфицированность была выше, чем у мужчин — 82,5 и 77,3 % соответственно. Анализ динамики уровня инфицированности больных РА по возрасту и полу показал, что в молодом (18–44 лет) возрасте не было выявлено *H.pylori* ни у мужчин, ни у женщин. По мере увеличения возрастной категории в количественном отношении было больше женщин, чем мужчин. Причем четко прослеживалось нарастание инфицированности с возрастом среди мужчин, несмотря на их малое количество.

По представленным данным, единичные эрозии желудка были выявлены у 90,0 % *H.pylori*-положительных и 10 % *H.pylori*-негативных больных РА. Среди инфицированных пациентов высокий процент выявления хронической язвы ДПК (93,8 %), что говорит о длительном воспалительном процессе. Множественные эрозии, эрозии ДПК и острая язва желудка регистрировались только в группе *H.pylori*-положительных пациентов.

При динамическом наблюдении за тремя группами пациентов (инфицированных *H.pylori* и прошедших эрадикацию, инфицированных *H.pylori* и не прошедших эрадикацию, неинфицированных *H.pylori*) прослеживалась тенденция к снижению воспалительной активности во всех группах исследуемых, при этом проведение эрадикационной терапии позволяло улучшить ответ на терапию БПВП.

Лучший ответ на проводимую терапию БПВП отмечен в группе *H.pylori*-негативных пациентов.

### **Конкретное участие автора в получении научных результатов**

Личный вклад автора заключается в следующем: на основе анализа литературных данных, посвященных изучаемой проблеме, диссертантом определены цель, задачи и методы исследования, разработан план исследования. Автором самостоятельно был проведен сбор данных по инфицированности

*H. pylori* населения г. Тулы, созданы электронные базы данных для хранения и обработки материала.

Автором лично проводилось диспансерное наблюдение пациентов с РА, в рамках которого выполнялся сбор анамнестических данных пациентов, анализ медицинской документации, определены критерии включения/невключения в исследование. Автором лично проведено физикальное обследование пациентов, проанализированы клинические и лабораторные данные, проведен учет и анализ получаемой терапии, в том числе по поводу сопутствующих заболеваний, выбрана оптимальная схема эрадикационной терапии, проведено динамическое наблюдение в ходе исследования. Диссертантом разработаны протоколы исследований, выполнена статистическая обработка полученных данных, включая методы параметрического и непараметрического анализа.

На основании анализа полученных результатов исследования автором сформулированы выводы, разработаны практические рекомендации. Результаты исследования отражены в научных публикациях и докладах.

### **Научная новизна исследования**

1. Впервые проведен анализ распространенности инфекции *H. pylori* у пациентов с РА в г. Туле.
2. Впервые проведен анализ динамики клинико-лабораторных показателей у пациентов с РА, инфицированных *H. pylori*, до и после проведения эрадикационной терапии.
3. Обоснована значимость обследования на *H. pylori* пациентов с РА с целью выявления отягощающего фактора.
4. Обоснована целесообразность проведения эрадикационной терапии пациентам с РА.

### **Практическая значимость исследования**

В результате проведенной работы получены данные о высокой частоте инфицированности *H. pylori* пациентов с РА, коррелирующей с высокой клинико-лабораторной активностью основного заболевания. Выявлен высокий уровень РФ и АЦЦП у *H. pylori*-позитивных пациентов, что может служить самостоятельным отягощающим фактором в течении РА.

По итогам проведенного исследования рекомендована диагностика *H. pylori* всем пациентам с РА в клинической практике, предложена оптимизированная схема эрадикационной терапии для больных с учетом принимаемых БПВП и наличия коморбидных состояний.

Полученные данные об особенностях клинико-лабораторной активности *H. pylori*-позитивных пациентов с РА на фоне эрадикационной терапии могут служить теоретической основой для исследования новых подходов к профилактике и лечению РА.

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные результаты работы внедрены в практику преподавания цикла ревматологии и терапии студентам старших курсов и на циклах последипломной подготовки ревматологов и врачей других специальностей федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет», медицинский институт, а также в клиническую практику ревматологов, терапевтов и врачей других специальностей Тульской области.

## **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертационного исследования были представлены на 54-й научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава ТулГУ (Тула, 2018), VI научно-практической конференции «Нестеровские чтения»: конкурс молодых ученых, врачей и студентов» (Москва, 2018), 55-й научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава ТулГУ (Тула, 2019), VII научно-практической конференции «Нестеровские чтения»: конкурс молодых ученых, врачей и студентов» (Москва, 2019), Всероссийском ревматологическом форуме молодых ученых «Междисциплинарный подход к аутоиммунным заболеваниям» (Москва, 2019), Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге — 2019» (Санкт-Петербург, 2019), научно-практической конференции, посвященной 25-летию образования медицинского института ТулГУ (Тула, 2019), 56-й научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава с всероссийским участием (Тула, 2020).

## **Степень достоверности результатов исследования**

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Обоснованность и достоверность результатов диссертационной работы обусловлена большим клиническим материалом, применением современных методов статистической обработки.

## **Полнота изложения материалов диссертации в публикациях**

**Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России:**

1. Плахова А.О., Сороцкая В.Н. Клинико-лабораторная характеристика больных ревматоидным артритом, инфицированных и неинфицированных *Helicobacter pylori* // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. 2020 ( принята в печать)

2. Плахова А.О., Никитина Е.С., Сороцкая В.Н. [и др.]. *Helicobacter pylori* как триггерный и отягощающий фактор при ревматоидном артрите и других ревматических заболеваниях // Современная ревматология. 2017. Т. 11, № 2. С.60-67.

3. Плахова А.О. Влияние инфекции *Helicobacter pylori* на развитие и прогрессирование ревматоидного артрита // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 4. С.190-197.

#### **Другие публикации**

4. Плахова А.О., Сороцкая В.Н. Фармакотерапия больных ревматоидным артритом в рамках мультиморбидности // В сборнике: Актуальные клинические исследования в новых условиях пандемии COVID-19. Сборник научных трудов. Тула, 2020. С. 135-138.

5. Плахова А.О., Сороцкая В.Н. Клинический случай влияния эрадикационной терапии на активность ревматоидного артрита // Материалы конкурса молодых ученых, врачей и студентов VII Научно-практической конференции «Нестеровские чтения». Клиницист. 2019. 13(1-2). С.115-116.

6. Плахова А.О., Сороцкая В.Н. Роль некоторых провоспалительных цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита (краткий обзор) // Актуальные проблемы диагностики, профилактики и лечения. К 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области. Тула, 2019. С.136-140.

7. Плахова А.О., Никитина Е.С., Сороцкая В.Н. [и др.]. Частота семейной агрегации ревматоидного артрита среди больных г. Тулы // Научно-практическая ревматология. 2019. Т. 57, № 3. С. 389.

8. Сороцкая В.Н., Плахова А.О., Никитина Е.С. [и др.]. Структура системных проявлений у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2019. Т. 57, № 3. С. 391.

9. Плахова А.О., Сороцкая В.Н., Каратеев А.Е. Инфекция *Helicobacter pylori* у больных ревматоидным артритом // В сборнике: Медико-биологические технологии в клинике. Тула, 2018. С.54-61.

10. Плахова А.О., Сороцкая В.Н. Инфекция *Helicobacter pylori* как отягощающий фактор при ревматоидном артрите // Материалы конкурса молодых ученых, врачей и студентов научно – практической конференции «Нестеровские чтения» – памяти учителя. Клиницист. 2018. 12(1). С. 86-87.

11. Плахова А.О., Сороцкая В.Н. Инфекционные агенты в этиопатогенезе ревматоидного артрита // В сборнике: Междисциплинарные исследования. Сборник научных статей к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области. Тула, 2018. С.31-37.

12. Плахова А.О., Никитина Е.С., Сороцкая В.Н. [и др.]. Бактерия *Helicobacter pylori* и ревматоидный артрит: есть ли связь? // В сборнике: Междисциплинарные исследования. Сборник научных статей к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области. Тула, 2018. С.16-30.

13. Плахова А.О., Никитина Е.С., Вайсман Д.Ш. [и др.]. Мониторинг инфекции *Helicobacter pylori* среди населения города Тулы // Дни ревматологии

в Санкт-Петербурге - 2018. Сборник тезисов Всероссийского конгресса с международным участием. 2018. С. 169-170.

14. Плахова А.О., Никитина Е.С., Вайсман Д.Ш. [и др.]. Динамика распространенности инфекции *Helicobacter pylori* среди взрослого населения города Тулы // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге - 2017. Сборник тезисов конгресса с международным участием. 2017. С. 197-198

15. Плахова А.О., Сороцкая В.Н. Частота летальных исходов по причине желудочно-кишечных кровотечений у больных ревматическими заболеваниями в Тульской области (1995–2014) // Клиницист. 2016. Т. 10, № 1. С. 71

### Заключение

По актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация Плаховой Анжелы Октаевны «Инфекция *Helicobacter pylori* как отягощающий фактор ревматоидного артрита» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, утвержденными в постановлении Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168 предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.22 «Ревматология».

Диссертация Плаховой Анжелы Октаевны «Инфекция *Helicobacter pylori* как отягощающий фактор ревматоидного артрита» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 «Ревматология».

Заключение принято на заседании кафедры «Внутренние болезни» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет», медицинский институт. Присутствовало на заседании 16 чел. Результаты голосования: «за»- 16 чел, «против»- нет, «воздержались»- нет, протокол № 10 от «28» мая 2020 г.

Зав. кафедрой внутренних  
болезней медицинского  
института Тульского  
государственного университета.  
д.мед.н., доцент



О.Н. Борисова