

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного Совета Д 001.018.01.

в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 18.06.2021 г.

Защита диссертации Плаховой А.О.

«Инфекция *Helicobacter pylori* как отягощающий фактор ревматоидного
артрита»,

представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.22 - ревматология

Москва - 2021г.

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета Д.001.018.01

на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии» имени В.А. Насоновой (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) по защите диссертации Плаховой Анжелы Октаевны, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук от 18.06.2021г., протокол № 7

Председатель Диссертационного совета
д.м.н., профессор, академик РАН

Е.Л. Насонов

Ученый секретарь диссертационного совета, к.м.н.

И.С. Дыдыкина

Е.Л. Насонов: Утвержденный состав совета 21 человек, присутствует 14, в том числе 13 докторов наук по специальности 14.01.22 – Ревматология.

Присутствуют на заседании следующие члены совета:

	ФИО	Научная степень	Шифр специальности
1	Насонов Е.Л. председатель	д.м.н.	14.01.22
2	Эрдес Ш.	д.м.н.	14.01.22
3	Дыдыкина И. С. ученый секретарь	к.м.н.	14.01.22
4	Алексеева Л.И.	д.м.н.	14.01.22
5	Амирджанова В.Н.	д.м.н.	14.01.22
6	Ананьева Л.П.	д.м.н.	14.01.22
7	Балабанова Р.М.	д.м.н.	14.01.22
8	Денисов Л.Н.	д.м.н.	14.01.22
9	Жиляев Е.В.	д.м.н.	14.01.22
10	Каратеев Д.Е.	д.м.н.	14.01.22
11	Муравьев Ю.В.	д.м.н.	14.01.22
12	Попкова Т.В.	д.м.н.	14.01.22
13	Соловьев С.К.	д.м.н.	14.01.22
14	Чичасова Н.В.	д.м.н.	14.01.22

На повестке дня защита диссертации Плаховой А.О. на тему: «Инфекция *Helicobacter pylori* как отягощающий фактор ревматоидного артрита»,

представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология»

Диссертация выполнена на базе кафедры «Внутренние болезни» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет», медицинский институт (300012, г. Тула, пр. Ленина, 92).

Диссертация принята к защите 06.04.2021, протокол № 4, на заседании диссертационного совета Д 001.018.01 на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (115522 Москва, Каширское шоссе, дом 34А).

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 (300012, г. Тула, пр. Ленина, 92).

Официальные оппоненты: Пасечников Виктор Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии с курсом диетологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Николаева Анна Павловна, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко (основное место работы); профессор кафедры Внутренней медицины №2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский Федеральный университет имени В.И. Вернадского» (совместитель)- дали положительные отзывы.

Ведущая организация - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный

исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Е.Л. Насонов: Дорогие друзья! Позвольте вас всех поприветствовать и, в первую очередь, поблагодарить, что в такое непростое время мы собрались. У нас сегодня очень важное мероприятие, потому что наши коллеги из других городов, представляющие достойнейшую профессию «ревматология», сегодня защищаются. Я передаю слово ученому секретарю.

И. С. Дыдыкина (зачитывает официальные данные, содержащиеся в личном деле диссертанта): Плахова Анжела Октаевна представитель тульской школы ревматологов, которая на протяжении многих лет возглавляется Сороцкой Валентиной Николаевной, которая внесла огромный вклад в развитие ревматологии Тулы и Тульской области. Анжела Октаевна, 1989 года рождения, выпускница «Тульского государственного университета», медицинского факультета. Окончила интернатуру и ординатуру по терапии, в 2020г окончила аспирантуру по направлению 31.06.01 Клиническая медицина при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тульский государственный университет» (300012, г. Тула, пр. Ленина, 92). Освоила программу подготовки научно-педагогических кадров. В период обучения в аспирантуре сданы экзамены кандидатского минимума по иностранному языку, истории философии и ревматологии на «отлично». Полный текст диссертации размещен на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» 13 января 2021 года. 17 февраля 2021 года было принято заявления и документы, представлен положительный отзыв научного руководителя. В материалах личного дела содержится выписка об утверждении темы диссертации, заключение этического комитета, справка о внедрении, проверка первичной документации, список работ, опубликованных автором. В этом списке всего 15 публикаций, в том числе 3 публикации в

журналах, рекомендованных высшей аттестационной комиссией, в том числе в «Современной ревматологии». 16.03.2021 г. была назначена экспертная комиссия из числа членов диссертационного совета в составе д.м.н. Манцера М.П., д.м.н. Галушко Е.А., д.м.н. Амирджановой В.Н.. Эксперты подготовили и представили в совет положительное заключение о соответствии диссертации искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – Ревматология. Отметили достаточную полноту изложения материалов диссертации в автореферате, в научной печати и рекомендовали принять диссертацию к защите. В качестве оппонентов были предложены: Николаева Анна Павловна, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко (основное место работы); профессор кафедры Внутренней медицины №2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (совместитель). Анна Николаевна дала свое согласие, подтвердила наличие публикаций по теме диссертации. Второй оппонент - Пасечников Виктор Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии с курсом диетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профессор Пасечников В.Д. также дал подтверждение и согласие на участие в работе, предоставил сведения.

В качестве ведущей организации предложено Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

На заседании диссертационного совета Д 001.018.01 на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 06.04.2021 протокол № 4 Пасечников Виктор Дмитриевич, Николаева Анна Павловна и Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации были назначены в качестве оппонентов и ведущей организации. Это дало нам возможность опубликовать объявление на сайте института ревматологии (07.04.2021) и на сайте Высшей аттестационной комиссии (8 апреля 2021), дано разрешение на печать и рассылку автореферата, которая была осуществлена своевременно. Таким образом, мы выполнили все требования, которые предъявляются к соискателю и диссертационному совету.

Е.Л. Насонов: спасибо большое! Анжела Октаевна, Вам предоставляется 20 минут для изложения основных положений диссертации.

(Плахова А.О. излагает основные положения диссертации)

Е.Л. Насонов: Анжела Октаевна, спасибо большое за очень компактный, хороший доклад. Пожалуйста, какие вопросы?

Д.Е. Каратеев: хотелось бы услышать Вашу интерпретацию связи наличия хеликобактерной инфекции и высоких титров антител к цитруллинированному пептиду.

А.О. Плахова: благодарю за вопрос, глубокоуважаемый Дмитрий Евгеньевич! Среди антител есть доказанный механизм с выработкой ревматоидного фактора под действием уреазы. Очищенная уреазы бактериальной клетки стимулировала В-лимфоциты к выработке ревматоидного фактора. Что касается АЦЦП, данных о наличии прямой связи с хеликобактерной инфекцией в литературных источниках нет. Инфицированные пациенты в целом отличались высокой воспалительной активностью,

Д.Е. Каратеев: Т.е это неспецифическая реакция, как Вы считаете?

А.О.Плахова: В нашем исследовании инфицированные пациенты отличались поздней и развернутой клиническими стадиями и высокой воспалительной активностью. АЦЦП служит предиктором прогрессирования заболевания, H.pylori на прямую не влияет на выработку АЦЦП.

Е.Л. Насонов: или цитруллинирование усиливается, возможно, Дмитрий Евгеньевич это имел в виду. Что, возможно, есть какой-то механизм модификации белков, связанных с цитруллинированием. Вы говорите уреазы, может быть она и индуцирует цитруллинирование. Это очень хорошая, интересная тема. Пожалуйста, какие еще вопросы?

Е.В.Жиляев: Вы очень хорошо показали связь инфицированности и возраста. С другой стороны, возраст - хорошо известный фактор резистентности к лечению. Когда вы сопоставляли различия в активности РА между инфицированными и неинфицированными, вы не пробовали корреляцию по возрасту? Является ли это отличие независимым от возраста.

А.О.Плахова: Большое спасибо за вопрос, уважаемый Евгений Валерьевич. Мы проводили дифференцировку по возрасту и наиболее часто инфицированы были пациенты среднего возраста и старшей возрастной группы.

Е.В.Жиляев: Уточните, пожалуйста, были ли различия в активности ревматоидного артрита у инфицированных и неинфицированных пациентов и были ли они независимы от возраста?

Плахова А.О.: В нашем исследовании зависимости от возраста мы не выявили.

Л.Н.Денисов: Обращает на себя внимание, что из 119 у 108 пациентов была 3 и 4 рентгенологические стадии, и у этих пациентов обнаружилась хеликобактерная инфекция. Но все-таки уреазный тест, наверное, самый допустимый, самый легкий и самый удобный в финансовом отношении. Но в Вашей диссертации использованы 3 различных теста для верификации. Какой наиболее надежный из них?

А.О.Плахова: Глубокоуважаемый Лев Николаевич, 3 метода верификации были проведены в ретроспективном исследовании, в нашем проспективном исследовании мы использовали только один экспресс-тест по уреазной активности *Helicobacter pylori* в биоптате. Это инвазивный метод, проводится во время эндоскопии и для наших пациентов он является наиболее удобным, и мы именно его рекомендуем проводить во время ФЭГДС.

Л.Н.Денисов: Все-таки, какой процент инфицированности *Helicobacter pylori* среди населения? У вас получился очень большой процент инфицированности среди больных с ревматоидным артритом - 81%. Так, соответственно, может быть, всем больным с ревматоидным артритом, даже с минимальными диспептическими явлениями, делать эти исследования? Очень высокий процент, который настораживает. И также поражает очень высокая эффективность терапии.

А.О.Плахова: Распространенность хеликобактер пилори среди больных с ревматоидным артритом в нашем исследовании, действительно, выше. И когда я проводила обзор медицинской литературы, то в целом по России она составляет от 60 до 80 % в разных регионах. Я считаю, что пациентов с ревматоидным артритом, находящихся на диспансерном наблюдении, действительно следует обследовать на наличие инфекции хеликобактер пилори по множеству показаний. Мы показали только связь с воспалительной активностью. Но есть еще проблема эрозивно-язвенных изменений, ведь все наши пациенты принимают НПВП. В Маастрихтских рекомендациях прописано, что перед приемом НПВП необходимо выявить хеликобактер пилори и в случае наличия провести эрадикацию. Это позволяет снизить риск развития язв и эрозий.

Л.Н.Денисов: Вы делаете акцент на больных, находящихся на диспансерном наблюдении. А другим?

А.О.Плахова: Больные с ревматоидным артритом должны находиться на диспансерном наблюдении.

Ю.В.Муравьев: скажите, пожалуйста, какие были профессии больных в ретроспективном исследовании? У меня несколько вопросов, можете записать. Как Вы отбирали больных для вашего исследования? В вашем исследовании все больные длительно болеющие, в среднем 8 лет, т.е. половина из них - поздняя стадия. Далее я посмотрел диссертацию. В главе 2 «Материалы и методы» Вы ничего не говорите об оценке болезни врачом, хотя Вы это все оцениваете. Вопрос: кто и как определял изменения и оценивал результаты? И еще один вопрос по рентгенологическому исследованию. Вы ссылаетесь на Штейнброекера в модификации, при этом не указываете, кем проведена модификация. Читая диссертацию, складывается впечатление, что это Вы модифицировали. Кто модифицировал и в чем модификация заключается?

А.О.Плахова: Благодарю за вопрос, глубокоуважаемый Юрий Владимирович. Что касается первого вопроса, мы знакомились непосредственно с медицинской документацией больных в ретроспективном исследовании, с их амбулаторными картами и историями болезни. Связи с профессиями не отслеживали.

Что касается второго вопроса, все наши больные находились на диспансерном наблюдении, в районной поликлинике, т.е. выборка проводилась случайным образом. Это все пациенты, которые приходили к нам (ко мне) на прием, у нас сейчас наблюдается 130 человек, но не все из них подходили под критерии отбора. Некоторые получали генно-инженерные биологические препараты, у некоторых были хронические заболевания - гепатит и онкология, поэтому мы их не включили. А так, в целом, это все пациенты, находящиеся на диспансерном наблюдении. Все пациенты осматривались ревматологом, общая оценка состояния пациента врачом проводилась с помощью визуальной аналоговой шкалы.

Е.В.Насонов: По поводу Штейнброекера, это хороший вопрос. Кто знает автора модификации?

Ю.В. Муравьев: Можно я еще уточню. Вы ничего не написали о реинфекции. Вот прошло 6 месяцев, у кого-то не определялась инфекция, после эрадикации. Была ли реинфекция спустя 6 месяцев, вы это определяли?

А.О. Плахова: Благодарю за вопрос. В рамках нашего исследования не стояло такой задачи.

Ю.В. Муравьев: Как вы доказывали, что именно эрадикация привела к результатам?

А.О.Плахова: Я немного поясню. В рамках нашего исследования мы определили эффект проведенной эрадикации с помощью иммунохроматографического экспресс- теста антигенов *Helicobacter pylori* в кале. 50 человек эрадикацию получили, у 48 человек инфекция эрадирировалась. Т.е. реинфекции здесь нет, успешная эрадикация.

Е.В.Насонов: Спасибо большое, я думаю, мы будем дальше двигаться. Очень хорошие ответы мы получили на интересные вопросы. Хорошая, полноценная часть. У нас сейчас технический перерыв.

И.С.Дыдыкина раздает членам диссертационного совета проет заключения.

Е.Л.Насонов: слово научному руководителю дмн, профессору Валентине Николаевне Сороцкой.

В.Н.Сороцкая: уважаемые коллеги, глубокоуважаемый Евгений Львович, Ирина Степановна. Позвольте поблагодарить за возможность выступить и представить данные нашего исследования. Анжела Октаевна родилась в Тульской области, в славном древнем городе Богородицке. Окончила школу с золотой медалью, успешно поступила в медицинский институт Тульского государственного университета в 2006 году, в 2013 окончила медицинский институт. Будучи студенткой, она была очень инициативной, интересовалась разными направлениями медицинской науки. С 4 курса стала заниматься ревматологией, участвовала в ревматологическом кружке, участвовала в

студенческих конференциях с докладами, разборами и т.д. По окончании института она прошла интернатуру и ординатуру по терапии на базе Тульской областной клинической больницы. За период обучения в ординатуре зарекомендовала себя как перспективный врач-ординатор, освоила работу с больными терапевтического профиля, лабораторные, инструментальные методы и другие. Но отличало Анжелу Октаевну среди других ординаторов то, что ее интересовали междисциплинарные вопросы, в этом плане проводила серьезные разборы. По окончании ординатуры 5 лет проработала врачом-терапевтом в терапевтическом отделении районной больницы. Анжела Октаевна все эти годы занималась ревматологией, участвовала в разборах, консультациях, и убедившись в своем интересе к специальности «ревматология», она прошла профессиональную переподготовку. В 2016 года Анжела Октаевна поступила в аспирантуру Тульского государственного университета по направлению «Клиническая медицина». И с этого периода она успешно совмещала учебу в аспирантуре, работу врача-ревматолога в районного поликлинике и начала научно-педагогическую деятельность в качестве ассистента кафедры внутренних болезней. Диссертационная работа родилась в ходе 3-х летнего диспансерного наблюдения за группой больных ревматоидным артритом, компактно проживающих и наблюдающихся в одной поликлинике у одного врача-ревматолога. Сейчас эта группа уже 130 человек, мы раз в квартал смотрим повторно больных, заполняем повторные визиты. Т.е. диспансерное наблюдение за этой группой больных продолжается.

Е.Л.Насонов: Не надо о диссертации, пожалуйста. Уже о личности.

В.Н.Сороцкая: Анжела Октаевна опубликовала в ходе диссертационного исследования более 15 работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК. Нужно отметить, что Анжела Октаевна участвовала в форумах молодых специалистов, I и II-ой Всероссийский ревматологический форум молодых ученых в институте ревматологии. Она трижды лауреат конкурса молодых

ученых «Нестеровские чтения». Активно расширяет свои профессиональные знания, окончила и получила квалификацию по специальности «Преподаватель высшей школы», «Клиническая фармакология», «Гепатология», освоила работу на рентгеновском денситометре.

Е.Л.Насонов: Валентина Николаевна, вы позитивно очень оцениваете Анжелу Октаевну, как молодого, перспективного ученого. Спасибо Вам большое.

В.Н.Сороцкая: Я рекомендую ее как достойного соискателя и перспективного научного сотрудника.

Е.Л.Насонов: Спасибо большое за замечательную подготовку кадров. Слово Ирине Степановне.

И.С.Дыдыкина: глубокоуважаемые коллеги, позвольте доложить, что первичная экспертиза была проведена по месту выполнения диссертационного исследования, а именно, в Медицинском институте «Тульского государственного университета», где была определена специальность, по которой выполнена работа, определено конкретное участие автора в получении научных результатов, сформулирована научная значимость и новизна исследования. Соответственно, было проанализировано, насколько полно изложены материалы диссертации в публикациях, степень достоверности результатов. И на основании первичной экспертизы было рекомендовано представить диссертацию к защите по специальности «Ревматология». Я напомню, что работа в виде доклада была доложена на заседании ученого совета нашего института и присутствующие члены совета имели возможность задать вопросы и обсудить эту работу.

Отзыв ведущей организации подготовлен «Российским национальным исследовательским медицинским университетом имени Н.И. Пирогова», составлен и подписан профессором Аксеновой Анжелиной Васильевной на кафедре факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета этого университета. Подчеркивается практическая значимость

работы. Замечаний и вопросов не содержит. Отзыв был представлен в диссертационный совет своевременно.

Ведущая организация считает, что диссертационная работа Плаховой А.О. на тему: «Инфекция *Helicobacter pylori* как отягощающий фактор ревматоидного артрита», выполненная под руководством профессора, доктора медицинских наук Сороцкой В.Н., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи ревматологии. По актуальности, методологическому уровню исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Плаховой А.О. полностью соответствует требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 №1168), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - «Ревматология».

На автореферат диссертации пришли положительные отзывы от наших коллег: Лукиной Галины Викторовны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей научно-исследовательским отделом ревматологии, руководителя Московского городского ревматологического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»;

Евстигнеевой Людмилы Петровны, доктора медицинских наук, доцента кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной

переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Бестаева Давида Владимировича, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой внутренних болезней № 3 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Мясоедовой Светланы Евгеньевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой терапии и эндокринологии Института последиplomного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Черных Татьяны Михайловны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все отзывы положительные, вопросов и замечаний не содержат

Е.Л.Насонов: Спасибо большое, мы переходим к выступлению оппонентов.

Уважаемые, члены диссертационного совета, напоминаю, что на основании личного заявления обоих оппонентов (проф. Николаевой А.П. и проф. Пасечникова В.Д.), в связи со сложной эпидемиологической обстановкой в регионах и в Москве, связанной с распространением новой коронавирусной инфекции, в соответствии с письмом Министерства науки и образования РФ от

17 июля 2020 № МН-3\3452 «О проведении заседаний диссертационных советов в дистанционном режиме» и решением диссертационного совета выступление оппонентов будет проходить в режиме видео-конференции.

С большим удовольствием хочу предоставить слово Николаевой Анне Павловне, очень рад Вас видеть и слышать. Пожалуйста, Анна Павловна.

А.П.Николаева, Добрый день, глубокоуважаемый Евгений Львович, глубокоуважаемый президиум, члены диссертационного совета. Оппонент зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме).

Учитывая новизну и приоритетность полученных данных к диссертанту возникли некоторые вопросы, имеющие дискуссионный характер.

А.П.Николаева: уважаемая Анжела Октаевна, скажите, пожалуйста, что имеет большее значение при развитии эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у больных ревматоидным артритом: инфекция *Helicobacter pylori* или гастротоксический эффект НПВП?

А.О.Плахова: глубокоуважаемая Анна Павловна, благодарю за вопрос. У больных ревматоидным артритом существует множество факторов, которые приводят к поражению слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Помимо *Helicobacter pylori* и НПВП, это пожилой возраст, женский пол, наличие язвенного анамнеза и прием аспирина. Поэтому нельзя однозначно сказать, что является основным фактором, вызывающим поражение. Известно, что *Helicobacter pylori* и НПВП обладают негативным синергизмом, т.е. один фактор ухудшает действие другого. Есть крупное исследование профессора А.Е.Каратеева, где прослеживалась связь между выявлением эрозивно-язвенного поражения и факторами риска. У пациентов с язвенным анамнезом в 2 раза чаще выявляются язвы слизистой ЖКТ, на втором месте- это пациенты с приемом аспирина. Поэтому я думаю, что *Helicobacter pylori* и НПВП выходят на первый план.

А.П.Николаева: спасибо большое. Второй вопрос: почему в качестве ингибитора протонной помпы в схеме эрадикационной терапии Вы применяли рабепразол, а не пантопразол, имеющий наименьшую степень межлекарственного взаимодействия?

А.О.Плахова: уважаемая Анна Павловна, спасибо за вопрос. Что касается пантопразола и рабепразола, оба эти препарата, указаны в национальных гастроэнтерологических рекомендациях по лечению язвенной болезни. То есть, они рассматриваются как два основных препарата с минимальной степенью взаимодействия в системе цитохрома Р 450. Однако, почему мы сделали выбор в пользу рабепразола. Если глубже рассмотреть фармакокинетику данного препарата, его биодоступность не зависит от изоформ Р 450, в частности 2С19. От этого не изменяется рН при приеме данного препарата. То есть это преимущество перед пантопразолом.

А.П.Николаева: Спасибо. Наше заключение: Диссертация Плаховой Анжелы Октаевны на тему «Инфекция *Helicobacter pylori* как отягощающий фактор ревматоидного артрита» является законченной, самостоятельной научно-квалифицированной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне, и имеет важное значение для клинической медицины.

По актуальности темы, объему проведенных исследований, научно-практической значимости полученных результатов диссертационная работа Плаховой Анжелы Октаевны полностью 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».

Глубокоуважаемый Евгений Львович, хочу Вас и всех присутствующих поздравить с наступающим Днем медицинского работника. Очень рада вас видеть.

Е.Л.Насонов: Анна Павловна, спасибо большое. Хочу всем напомнить, что Анна Павловна представляла на нашем совете очень достойную докторскую диссертацию, которая была успешно защищена. Теперь Анна Павловна выступает в качестве оппонента. И мы очень гордимся, что она хорошо знает наш институт, а мы хорошо знаем ее. И ценим ее высокопрофессиональный положительный отзыв.

Теперь я с большим удовольствием хочу предоставить слово профессору Пасечникову Виктору Дмитриевичу, которого я много лет знаю, считаю его одним из выдающихся гастроэнтерологов. И для нас большая честь, что он согласился быть оппонентом.

В.Д.Пасечников: Спасибо большое. Добрый день, глубокоуважаемый Евгений Львович, члены диссертационного совета. Добрый день диссертанту и его научному руководителю. Я испытываю глубокое сожаление, потому что не смог присутствовать в зале. Мне очень хотелось бы побывать в столь замечательном учреждении.

Уважаемые коллеги, выбранная диссертантом и научным руководителем работа имеет огромное значение. Я не буду говорить об актуальности ревматоидного артрита. Но что касается связи инфекции *Helicobacter pylori* и ревматоидного артрита, здесь есть три аспекта. Первый- эпидемиологический аспект, как часто развивается ревматоидный артрит в популяции *Helicobacter pylori*- позитивных и *Helicobacter pylori*-негативных пациентов. Играет ли или не играет этот фактор самостоятельное влияние на течение ревматоидного артрита. И третье, прикладное значение, а именно, возможность снизить активность

ревматоидного артрита и уменьшить частоту повреждения желудочно-кишечного тракта. Совершенно справедливо диссертантом было сказано о негативном синергизме *Helicobacter pylori*. И оценить возможность эрадикации, как метода, направленного на снижение активности болезни. Если говорить, на каком уровне выполнена работа — это современный научно-методический уровень, который позволил совершить эту работу, обосновать и сформулировать выводы. Цели и задачи вполне обоснованы и корректно сформулированы. В работе был сделан очень большой объем, в ее ретроспективной и проспективной части, материал вполне репрезентативен. На первом этапе на основании ретроспективного анализа очень большая работа оценки инфицированности популяции г.Тулы, которая не страдает ревматическими заболеваниями. Здесь, на первый взгляд, весьма низкий процент выявления *Helicobacter pylori* - 51%. Если бы это было в центре Европы, я бы согласился, что так есть. Для Тулы это низкий уровень, у меня есть свое понимание этих цифр. Но я хотел бы услышать мнение диссертанта по этому поводу.

А.О.Плахова: Спасибо за вопрос, глубокоуважаемый Виктор Дмитриевич. Уровень инфицированности *Helicobacter pylori* зависит от ряда факторов. В Европе, по последним данным, инфицированность составляет около 20 %, более высокий уровень характерен для стран с низким социально-экономическим уровнем развития, в таких странах инфицированность составляет более 80 %. Возможно, одним из объяснений я могу предположить высокую частоту назначения антибиотикотерапии в прошлом, что могло привести к спонтанной эрадикации. Социо-экономический уровень тоже не настолько низок, да и плотность населения не настолько высока, чтобы был высокий уровень инфицированности.

В.Д.Пасечников: Спасибо. Я в целом согласен с ответом на этот вопрос. Очевидно, что гастроэнтерологи и терапевты давно занялись проблемой эрадикации *Helicobacter pylori* и многим больным она проводилась. А также

проводилась повторно, учитывая возможную реинфекцию. Возможно, это еще связано с тем, что в ретроспективном анализе были очень различные методы оценки инфицированности. Далеко не всегда эти методы являются репрезентативными и надежными. Поскольку диссертант делал анализ уже готовых исследований, отвечать за качество обследования пациентов она не может.

Во второй части исследования проводилось обследование пациентов, страдающих ревматоидным артритом. Здесь же инфицированность *Helicobacter pylori* отличалась от общей популяции и различалась внутри маленькой популяции- 81,5 % *Helicobacter pylori*- позитивных и 18,5 % *Helicobacter pylori*- негативных. Если говорить, как это соотносится с результатами авторов других, в основном западных исследований, то этот вопрос в разных странах по-разному трактуется. По данным PubMed, в работе итальянских авторов, инфицированность больных *Helicobacter pylori* около 65-70%. У других авторов другая статистика. В 2019 году скандинавские ученые проанализировали около 56 тыс. пациентов, инфицированность составила 50%.

Я понимаю, что такие различия диктуются многими факторами: географическими, степенью вовлечения медицины в процесс эрадикации.

Я считаю, что вполне правомочно выделять среди больных ревматоидным артритом две популяции: *Helicobacter pylori*- позитивные и *Helicobacter pylori*- негативные. В течение 6 месяцев диссертант оценивал различные показатели клинико-лабораторной активности ревматоидного артрита в различных группах. Первая группу получала эрадикационную терапию, вторая не получала и третья была представлена *Helicobacter pylori*- негативными больными ревматоидным артритом. Глубина наблюдения ограничивалась 6 месяцами и, возможно, у части больных, в последующем, могла происходить реинфекция, но это не входило в задачи исследования.

Если рассматривать аспект о роли бактерии в патогенезе ревматоидного артрита, есть разные точки зрения. Цитированная автором работа о влиянии уреазы. Есть еще недавняя работа, опубликованная в 2019 году, где у больных ревматоидным артритом было показано, что уровень РФ, СРБ, АЦЦП и антиМСV был значительно выше у больных, инфицированных *Helicobacter pylori*, различия достоверны. Но эти значения были более значимы и выше у больных, которые носят ген *Саg*, за исключением оценки DAS28. То есть проблема *Helicobacter pylori* и ревматоидный артрит существует, по крайней мере, для инфицированных пациентов, а их порядка 60-80 %. Автором большое значение предавалось рациональной фармакотерапии. И я согласен с вопросом предыдущего оппонента и с ответом диссертанта касаясь выбора того или иного ингибитора протонной помпы. Мне понравилось то, что эрадикационная терапия не просто проводилась, но и обязательно соотносилась с базисной терапией в плане возможного межлекарственного взаимодействия. О научной новизне я уже сказал, здесь важен не только анализ распространенности *Helicobacter pylori* среди больных ревматоидным артритом в Туле, но и анализ динамики клинико-лабораторной активности ревматоидного артрита до и после проведения эрадикационной терапии. Это вполне согласуется с работами в Западных странах. Вообще, до анализа работы, я провел поиск в PubMed по ключевым словам «*Helicobacter pylori*, ревматоидный артрит» и получил 147 работ за период с 1991 по 2020 гг. В этих работах есть две работы, представленные вашим учреждением.

Если говорить еще о работе, обоснована необходимость обследования больных ревматоидным артритом на *Helicobacter pylori*, вполне возможно, что бактерия является отягощающим фактором. В большей степени эта эрадикация обусловлена также приемом НПВП, которые оказывают негативное действие на слизистую оболочку ЖКТ. *Helicobacter pylori* может утяжелять негативное течение эрозивного поражения при совместном воздействии с этими факторами.

Поэтому обоснована необходимость эрадикации и с точки зрения повреждения ЖКТ, и с точки зрения влияния на активность ревматоидного артрита.

По работе опубликовано 15 печатных работ, 3 работы в журналах, которые входят в перечень ВАК.

В.Д.Пасечников читает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме).

Если говорить о своих вопросах, они схожи с теми, что задала Анна Павловна. Ответы на них я слышал.

Переходя к заключению, диссертация Плаховой Анжелы Октаевны на тему «Инфекция *Helicobacter pylori* как отягощающий фактор ревматоидного артрита» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне, и имеет важное значение для клинической медицины.

По актуальности темы, объему проведенных исследований, научно-практической значимости полученных результатов диссертационная работа Плаховой Анжелы Октаевны полностью 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».

Е.Л.Насонов: Виктор Дмитриевич, спасибо большое, замечательный отзыв. По- моему, на вопросы уже ответили. Теперь, кто бы хотел выступить. Андрей Евгеньевич, я надеюсь, вы скажете несколько слов.

А.Е.Каратеев: Глубокоуважаемые коллеги, я с огромным удовольствием присутствовал на защите, потому что тема крайне интересная. Мы давно

обсуждали эту тему, хотели сделать такую работу. И сейчас я получаю большое удовольствие, потому что это сделано, работа сложная технически, мы уже об этом говорили на ученом совете Института ревматологии в ходе обсуждения доклада соискателя. И, конечно, то, что удалось добиться успеха, показать взаимосвязь между наличием *Helicobacter pylori* и ревматоидным артритом, это большое научное достижение, которое имеет важное практическое преломление. Тему надо изучать дальше, но работа сделана очень хорошо. На мой взгляд, она соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Можно пожелать автору дальнейшего продвижения, дальнейшей работы. Чувствуется, что это сильный, настоящий ученый. Желаю успехов.

Е.Л.Насонов: Спасибо, Андрей Евгеньевич. Кто бы хотел еще выступить? Пожалуйста, профессор Балабанова Римма Михайловна.

Р.М.Балабанова: я хочу сказать, что я полностью поддерживаю эту работу по нескольким причинам. Во-первых, нынешняя ситуация показала, что любая инфекция оказывает отрицательное влияние на течение любого ревматического заболевания, в том числе, ревматоидного артрита. А хроническая инфекция, которая постоянно влияет на иммунную систему- однозначно. В этой работе было показано, что как только от этой инфекции мы избавились, начали лучше действовать базисные противовоспалительные препараты. А задача ревматолога- добиться снижения активности и уменьшить деструкцию суставов при этом заболевании. Мне еще импонирует часть работы, которая касалась подбора лекарственных препаратов, учитывая их большое количество. Работа заслуживает одобрения, с моей точки зрения. И я думаю, что, учитывая потенциал, работа не будет заканчиваться этим, и, наверное, диссертант будет продолжать свою работу. И еще мне хочется отметить, ведь эта работа выполнена одними руками. Сама диссертантка все самостоятельно оценивала на своей выборке пациентов. Я хочу еще раз сказать, что работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации.

Е.Л.Насонов: Спасибо большое, Римма Михайловна. Я тоже хочу поддержать эту работу. Мне кажется очень интересно, что *Helicobacter pylori* связан с кишечным микробиомом, В частности, мы знаем, что это может служить фактором резистентности к метотрексату. И, может быть, наличие *Helicobacter pylori* может рассматриваться как фактор риска неэффективности метотрексата. И, может быть, это будет показанием к назначению подкожного метотрексата. Возникает ряд важных вопросов, поэтому работа должна стимулировать дальнейшие исследования.

Е.Л. Насонов: Мы предоставим право диссертанту на заключительное слово позже. Не возражаете? Острых критических вопросов и замечаний высказано не было.

Переходим к выбору счетной комиссии. Предлагаем избрать в состав счетной комиссии дмн, проф. Юрия Владимировича Муравьева, дмн, проф. Евгения Валерьевича Жилиева и дмн Татьяну Валентиновну Попкову. Другие предложения, самоотводы есть?

Проголосуем. Против? Воздержавшихся? Нет. Состав счетной комиссии утвержден единогласно.

Объявляется перерыв для тайного голосования.

Е.Л. Насонов: Пожалуйста, Татьяна Валентиновна Попкова, вам слово..

Т.В.Попкова: уважаемые коллеги, в состав счетной комиссии входили дмн Попкова Т.В., дмн Муравьев Ю.В. и дмн Жилиев Е.В.. Комиссия избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Плаховой Анжелы Октаевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Состав диссертационного совета утвержден в количестве 21 человека. Присутствуют на заседании 14 человек, в том числе докторов медицинских наук по рассматриваемому профилю - 13. Роздано бюллетеней 14, не розданных 7, оказалось в урне 14 бюллетеней. Результаты голосования по присуждению

ученой степени кандидата медицинских наук Плаховой А.О. ЗА - 14, ПРОТИВ - нет 1, недействительных бюллетеней - нет.

Е.Л. Насонов: Решение счетной комиссии поддерживаем? Принято единогласно.

Е.Л. Насонов: Ангела Октаевна, от всего сердца поздравляем Вас. И конечно, Валентина Николаевна, Вас. Прекрасное событие. Аплодисменты. Ангела Октаевна, можете сказать несколько слов.

А.О.Плахова благодарит членов президиума, диссертационного совета и научного руководителя.

Е.Л. Насонов: нам необходимо утвердить проект заключения диссертационного совета. Если нет предложений, изменений давайте проголосуем.

Заключение диссертационного совета принято единогласно (ЗА – 14 человек) в следующей редакции:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- установлено, что инфицированность *H.pylori* у больных РА превышает таковую среди взрослого населения города Тулы — 81,5 и 51,46 % соответственно ($p < 0,001$);

- отмечена тенденция к росту частоты инфицированности с возрастом и пиком значений среди больных РА в старших возрастных группах ($r=0,37$ ($p < 0,05$));

- выявлены различия в частоте эрозивно-язвенного поражения ЖКТ у инфицированных и неинфицированных *H.pylori* больных РА (42,2 и 13,6 %) ($p = 0,03$);

- установлено, что группа *H.pylori*-позитивных пациентов отличалась высокой воспалительной активностью по сравнению с *H.pylori*-негативными пациентами (DAS28 — $5,1 \pm 1,1$ и $4,4 \pm 0,6$ соответственно) ($p = 0,0047$);

- отмечено, что в группе *H.pylori*-позитивных больных РА чаще выявлялись ревматоидные узелки (РУ) и нейропатия ($p < 0,05$), а также более высокий уровень ревматоидного фактора (РФ) ($p < 0,0001$) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) ($p = 0,015$), что служит предиктором прогрессирования основного заболевания;

- установлено, что проведение эрадикационной терапии позволяет улучшить ответ на лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), а также снизить уровень РФ.

- продемонстрировано, что *H.pylori*-негативные больные РА характеризуются лучшим ответом на терапию БПВП.

Результаты диссертации обосновывают возможность проведения эрадикационной терапии пациентам с РА, инфицированным *H.pylori*, с целью снижения активности заболевания и улучшения ответа на проводимую терапию.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые проведен анализ распространенности инфекции *H.pylori* у пациентов с РА в городе Туле. Впервые проведен анализ динамики клинико-лабораторных показателей у пациентов с РА, инфицированных *H.pylori*, до и после проведения эрадикационной терапии. Выявлен высокий уровень РФ и АЦЦП у *H.pylori*-позитивных пациентов, что может служить самостоятельным отягощающим фактором в течении РА. Обоснована целесообразность проведения эрадикационной терапии пациентам с РА.

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.

Применительно к проблематике диссертации результативно и эффективно, то есть с получением обладающих научной новизной данных, использован комплекс стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов

обследования, современные международные диагностические критерии, современные методы статистической обработки данных, применяемых в медицине.

Значение полученных соискателем результатов исследований для практики подтверждается тем, что:

- результаты исследования внедрены и применяются в практике Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет» в процессе обучения студентов, ординаторов, а также на курсах повышения квалификации специалистов здравоохранения.

- Результаты настоящей работы рекомендуется использовать в работе отделений ревматологического и терапевтического профиля, при диспансерном наблюдении пациентов с РА.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

- комплекс используемых автором методов исследования соответствует цели и задачам исследования;

- достаточное количество включенных пациентов (n=119), подробная клиническая характеристика больных, а также использование современных лабораторных, инструментальных методов исследования, международных диагностических критериев, позволяют высоко оценить достоверность полученных результатов.

- результаты исследования и выводы основываются на статистическом анализе, выполненном с использованием современных пакетов программ Statistica.

- научные положения, выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации и являются обоснованными.

- использованы корректные сравнения авторских и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

Личный вклад автора состоит в том, что на основе анализа литературных данных, посвященных изучаемой проблеме, определены цель, задачи и методы исследования, разработан план исследования. Автором самостоятельно был проведен сбор данных по инфицированности *H.pylori* пациентов города Тулы, созданы электронные базы данных для хранения и обработки материала. На базе Государственного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 2 г. Тулы имени Е. Г. Лазарева» 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.

На заседании 18.06.2021 диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Инфекция *Helicobacter pylori* как отягощающий фактор ревматоидного артрита» представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным 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 РФ от 21.04.2016 № 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 степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени. Диссертационный совет принял решение присудить Плаховой Анжеле Октаевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - «Ревматология».

Председатель диссертационного совета,
д.м.н., профессор, академик РАН

Насонов Евгений Львович

Учёный секретарь диссертационного совета,
к.м.н.

Дыдыкина Ирина Степановна



18.06.2021