

На правах рукописи

ПЛАХОВА
Ангела Октаевна

**ИНФЕКЦИЯ HELICOBACTER PYLORI
КАК ОТЯГОЩАЮЩИЙ ФАКТОР РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

Специальность 14.01.22 – Ревматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Тула – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тульский государственный университет», Медицинский институт ТулГУ

Научный руководитель:

Сороцкая Валентина Николаевна, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

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;

Николаева Анна Павловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры Внутренней медицины №2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «18» июня 2021 г. на заседании диссертационного Совета Д 001.018.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» и на сайте www.rheumatolog.su

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук

И.С. Дыдыкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Ревматоидный артрит (РА) — одно из наиболее распространенных и тяжелых хронических заболеваний человека. По данным ВОЗ, частота встречаемости данной патологии в популяции составляет от 0,6 до 1,3 % (Балабанова Р.М., 2018, Scott D.L., 2010). Высокая распространенность, поражение лиц трудоспособного возраста, ведущее к ранней инвалидизации и высокой смертности, делают проблему РА социально значимой и актуальной. Именно поэтому важное значение отводится изучению этиологии и патогенеза РА, а также поиску возможных триггеров и факторов, ухудшающих течение РА. Большое внимание уделяется изучению роли не только генетических факторов, но и инфекционных агентов, инициирующих иммунное воспаление и запускающих каскад иммунологических нарушений, лежащих в основе патогенеза заболевания (Балабанова Р.М., 2010, Subhash V.V., 2015). Так, в настоящее время большой научный интерес вызывает роль бактерии *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) в качестве возможного отягощающего фактора при РА. Установлено, что патология верхних отделов ЖКТ выявляется не менее чем у 13–62 % больных РА (Белянская Н.Э., 2009). При этом поражение слизистой оболочки гастродуоденальной зоны обусловлено не только проявлением системного воспаления и эндотелиальной дисфункцией, воздействием лекарственных средств, но и обсемененностью слизистой оболочки бактерией *H.pylori* и проявлением ее патогенных свойств.

Эта бактерия широко распространена во всем мире и, по данным большого количества исследований, выступает не только основным этиологическим фактором гастрита, язвенной болезни и рака желудка, но и может способствовать развитию аутоиммунных заболеваний. Продолжают изучаться новые факторы вирулентности и патогенности *H.pylori*, которые способствуют длительной, возможно, пожизненной персистенции бактерии в организме хозяина. Если рассматривать ЖКТ как иммунный орган, то длительные воспалительные процессы в желудке, как и в кишечнике, нарушают микробиологический баланс, ухудшают иммунный статус.

Степень разработанности темы исследования.

Известно, что бактерия *H.pylori* является одной из самых распространенных инфекций, оказывающих серьезное и постоянное влияние на иммунную систему человека. Ряд отечественных и зарубежных работ демонстрирует высокую степень инфицированности *H.pylori* больных с ревматическими заболеваниями (Гадиева Ш.В., 2017, Каратеев А.Е., 2017, Radic M., 2012, Wen H., 2012). Однако возникает несоответствие между высокой распространенностью бактерии среди ревматических больных и недостаточностью научных данных о роли *H.pylori* в поддержании аутоиммунных процессов, лежащих в основе РА. В частности, нет четкого представления о необходимости проведения эрадикационной терапии больным РА, инфицированным *H.pylori*, с целью снижения воспалительной активности основного заболевания. Вышеизложенное обосновывает актуальность темы исследования.

Цель исследования — оценить влияние инфекции *H.pylori* на течение РА у взрослых пациентов города Тулы.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность инфекции *H.pylori* среди пациентов без ревматических заболеваний города Тулы.
2. Изучить распространенность инфекции *H.pylori* среди пациентов с РА.
3. Провести сравнительную характеристику показателей клинико-лабораторной активности пациентов с РА в зависимости от инфицированности *H.pylori*.
4. Оценить влияние эрадикационной терапии *H.pylori* на динамику показателей клинико-лабораторной активности РА.
5. Определить основные пути оптимизации эрадикационной терапии у пациентов с РА.

Научная новизна:

1. Впервые проведен анализ распространенности инфекции *H.pylori* у пациентов с РА в 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.

Теоретическая и практическая значимость работы. 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 ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (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 базисных противовоспалительных препаратов (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.

Методология и методы исследования. Методологической основой настоящего диссертационного исследования явились научные принципы, способы и приемы организации и построения теоретической и практической составляющих диссертационного исследования. Работа основана на изучении исследований, посвященных проблеме влияния инфекционных агентов на течение РА.

Настоящее исследование включает ретроспективный анализ медицинской документации (индивидуальных историй болезни и амбулаторных карт) пациентов (n=3288) с различными соматическими заболеваниями, ранее обследованных на

наличие инфекции *H.pylori*, и проспективное обследование пациентов с РА (n=119). Проводились клиничко-лабораторные и инструментальные исследования. Методы статистической обработки данных включали описательные статистики, сравнительный и корреляционный анализ.

Положения, выносимые на защиту

1. Группа *H.pylori*-позитивных пациентов с РА отличается высокой воспалительной активностью по сравнению с *H.pylori*-негативными по ряду клинических и лабораторных показателей.

2. В группе *H.pylori*-позитивных пациентов с РА выявляется высокий уровень РФ и АЦЦП, что служит предиктором прогрессирования основного заболевания.

3. Проведение эрадикационной терапии позволяет улучшить ответ на терапию БПВП.

4. Проведение эрадикационной терапии позволяет снизить уровень РФ у пациентов с серопозитивным РА.

5. *H.pylori*-негативные пациенты РА характеризуются лучшим ответом на терапию БПВП.

Степень достоверности и апробация работы. 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), ученом совете ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, 2020).

Первичная экспертиза диссертации проведена на межкафедральной конференции ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» (протокол от 29.05.2020).

Внедрение 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 Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», а также в клиническую практику ревматологов, терапевтов и врачей других специальностей Тульской области.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликованы 15 печатных работ, включая 3 оригинальных статьи в рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из введения, семи глав с изложением результатов собственных исследований и обсуждением полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 246 источников, из них 58 отечественных и 188 зарубежных авторов. Диссертация проиллюстрирована 25 таблицами и 13 рисунками, содержит три приложения.

Конкретное участие автора в получении научных результатов. 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* пациентов города Тулы, созданы электронные базы данных для хранения и обработки материала.

На базе Городской клинической больницы № 2 города 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Настоящее исследование состоит из трех последовательных этапов:

1. «Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди пациентов города Тулы без ревматических заболеваний». В ретроспективный анализ вошли 3 288 пациентов, ранее обследованных на наличие инфекции *H.pylori*, средний возраст пациентов $42,5 \pm 15,2$ лет, женщин — 1750 (53,2%), мужчин — 1538 (46,8%). Средний возраст женщин $43,7 \pm 15,5$, мужчин — $41,2 \pm 14,5$ лет.

Все пациенты были разделены на возрастные группы согласно классификации возрастов, принятой ВОЗ: 18–44 — молодой возраст, 45–59 — средний возраст, 60–74 — пожилой возраст, 75–90 — старческий возраст.

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 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), РФ, 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 нами 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 мы оценивали показатели активности РА в динамике через один, три и шесть месяцев наблюдения.

При назначении эрадикационной терапии мы руководствовались Международными рекомендациями по диагностике и лечению инфекции *H.pylori* (Маастрих V / Флоренция, 2016 г.), согласно которым была выбрана следующая схема продолжительностью 10 дней:

1. Ингибитор протонной помпы (рабепразол) — 20 мг 2 раза в сутки за 30 мин. до еды.
2. Кларитромицин — 500 мг 2 раза в сутки после еды.
3. Амоксициллин — 1000 мг 2 раза в сутки после еды.
4. Висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в сутки за 30 мин. до еды.

Необходимо отметить, что все пациенты продолжали получать терапию БПВП в различных комбинациях: преобладающее большинство — метотрексат (МТ). Среди инфицированных пациентов МТ применяли 76,2%, из них 28,9% — в виде комбинации МТ + плаквенил; 24,7 % — МТ + глюкокортикостероиды (ГКС). Средняя доза МТ составляла $18,2 \pm 4,5$ мг. МТ в виде подкожных инъекций

получали 20 %. Терапию лефлуномидом получали 13,3 %, в том числе в комбинации с ГКС (4,1 %) и плаквенилом (1 %).

В группе неинфицированных пациентов терапию МТ получали 77,3 % (подкожные инъекции — 28 %), из них в виде комбинации МТ + ГКС — 36,4 %, МТ + плаквенил — 27,3 %. Средняя доза МТ составляла $15,2 \pm 4,5$ мг. Терапию лефлуномидом получали 13,6 %, плаквенилом — 9 %.

Нами учитывалась терапия РА и коморбидной патологии. В первой группе больных РА, которые инфицированы *H.pylori* (n=50) и которым проводилась эрадикационная терапия, мы провели учет препаратов, принимаемых по поводу имеющихся хронических заболеваний.

Большинство больных РА на момент обследования принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (84%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (74%), бета-адреноблокаторы (64%).

С использованием официальных инструкций по применению лекарственного средства, представленных в Государственном реестре лекарственных средств, а также электронного ресурса *Drug Interaction Checker* (www.drugs.com), была проведена оценка безопасности взаимодействия каждого компонента схемы эрадикационной терапии и препаратов, принимаемых больными РА.

Методы статистического анализа. Все данные, полученные в ходе исследования, вносились в электронную базу, созданную при использовании программы *Microsoft Office Excel 2011*, статистический анализ проводился с использованием программы *STATISTICA 13.5*. Средние значения приведены в формате «*M + m*». Для проверки формы распределения величин использовался критерий Колмогорова-Смирнова и метод Е.И. Пустыльника. В зависимости от характера распределения данных применялись параметрические и непараметрические методы: *t*-тест Стьюдента, критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, Вилкоксона, χ^2 . Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

1. «Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди пациентов города Тулы без ревматических заболеваний». Мы провели ретроспективный анализ данных по инфицированности пациентов без ревматических заболеваний в городе Туле (n=3288). Наибольший процент инфицированных (78,8%) выявлен инвазивным методом — экспресс-диагностикой уреазной активности биоптата. Частота выявляемости с помощью дыхательного аммиачного теста и серологического метода оказалась ниже и составила 51,1 и 49,3% соответственно. Всего *H.pylori* выявлена у 1692 человек, что составило 51,46%.

При сравнении показателей инфицированности по полу оказалось, что среди 1538 мужчин *H.pylori* выявлена у 51,2%, а среди 1750 женщин — у 51,7%, т. е. практически в равной степени.

Для оценки влияния возраста на инфицированность *H.pylori* мы разделили когорту обследованных пациентов по возрасту (критерии ВОЗ). Результаты представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Результаты диагностики инфекции *H.pylori* среди разных возрастных групп, n = 3 288

| Возрастная группа | <i>H.pylori</i> «+», n (%) | <i>H.pylori</i> «-», n (%) |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|
| (18–44), n = 1889 | 754 (39,9) | 1135 (60,1) |
| (45–59), n = 891 | 584 (65,5) | 307 (34,5) |
| (60–74), n = 432 | 301 (69,7) | 131 (30,3) |
| (75–90), n = 76 | 53 (69,7) | 23 (30,3) |

В количественном отношении среди *H.pylori*-позитивных пациентов было больше лиц молодого возраста (n=754) и минимум лиц старческого возраста (n=53). В процентном соотношении наименьший уровень инфицированности выявлен в возрастной группе 18–44 лет — 39,92%, с последующим ростом показателей в старших возрастных группах.

Значимое повышение частоты инфицированности наблюдалось в возрастной группе 75–90 лет — 69,7 % ($X^2 = 26,8$, $p = 0,001$). Также выявлены значимые различия по количеству инфицированных между группами исследуемых молодого и среднего возраста ($X^2 = 159,2$, $p = 0,001$), молодого и пожилого возраста ($X^2 = 125,6$, $p = 0,001$).

Между остальными возрастными группами значимых различий не выявлено.

Средний возраст инфицированных женщин составил 42,4 года, мужчин — 42,3 года. Мы проанализировали показатели уровня инфицированности женщин и мужчин в разных возрастных группах. Результаты представлены в Таблицах 2-3.

Таблица 2 - Результаты диагностики инфекции *H.pylori* у женщин разных возрастных групп, n = 1 750

| Возрастная группа | <i>H.pylori</i> «+», n (%) | <i>H.pylori</i> «-», n (%) |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|
| (18–44), n = 946 | 365 (38,6) | 581 (61,4) |
| (45–59), n = 490 | 324 (66,1) | 166 (33,9) |
| (60–74), n = 266 | 182 (68,4) | 84 (31,6) |
| (75–90), n = 48 | 34 (70,8) | 14 (29,2) |

В нашем исследовании инфицированность женщин в возрастной группе 18–44 лет имеет наименьший показатель (38,6%). В группе 45–59 лет отмечается значимый рост показателя по сравнению с группой молодого возраста (66,1 %) ($X^2 = 98, p = 0,001$).

В следующих возрастных группах уровень инфицированности остается высоким, различается незначительно в группах 45–59 лет и 60–74 лет и достигает максимума в группе 75–90 лет — 70,83 %.

Таблица 3 - Результаты диагностики инфекции *H.pylori* у мужчин разных возрастных групп, n = 1 538

| Возрастная группа | <i>H.pylori</i> «+», n (%) | <i>H.pylori</i> «-», n (%) |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|
| (18–44), n = 943 | 389 (41,3) | 554 (58,7) |
| (45–59), n = 401 | 260 (64,8) | 141 (35,2) |
| (60–74), n = 166 | 119 (71,7) | 47 (28,3) |
| (75–90), n = 28 | 19 (67,9) | 9 (32,1) |

Среди мужчин наименьший уровень инфицированности также выявлен в группе молодого возраста — 41,28 %. В группе 45–59 лет отмечено повышение показателя по сравнению с предыдущей группой (64,8 %). Наибольший уровень инфицированности выявлен в группе 60–74 лет и составляет 71,69 %, что выше, чем в группе 18–44 лет ($X^2 = 52,6, p = 0,001$). В группе 75–90 лет происходит снижение показателя по сравнению с группой пожилых пациентов (67,9 %).

Таким образом, при сравнении инфицированности мужчин и женщин по возрастным группам значимых отличий выявлено не было, динамика была сходной

— наименьший уровень инфицированности у молодых, с последующим нарастанием инфицированности с возрастом.

Представляло интерес, оказывает ли *H.pylori* влияние на состояние ЖКТ инфицированных пациентов. С этой целью мы выделили из всей когорты 184 пациентов, которые предъявляли жалобы со стороны ЖКТ и которым проводилась ФЭГДС по показаниям. Мы рассмотрели показатели инфицированности *H.pylori* при различных поражениях верхних отделов ЖКТ в разных возрастных группах (Таблица 4).

Таблица 4 - Инфицированность *H.pylori* при различных поражениях верхних отделов ЖКТ по данным ФЭГДС в разных возрастных группах, n = 184

| Возраст | Поражение ЖКТ по результатам ФЭГДС | <i>H.pylori</i> «+», n (%) | <i>H.pylori</i> «-», n (%) |
|--------------------|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| (18–44), n = 48 | хроническая язва ДПК | 14 (35,9) | 1 (11,1)* |
| | поверхностный гастродуоденит | 11 (28,2) | 6 (66,7)* |
| | хроническая язва желудка | 3 (7,7) | 0 |
| | эрозии ДПК | 3 (7,7) | 0 |
| | эрозии желудка | 3 (7,7) | 1 (11,1) |
| | атрофический гастрит | 2 (5,1) | 1 (11,1) |
| | острая язва ДПК | 2 (5,1) | 0 |
| (45–59), n = 61 | хроническая язва ДПК | 19 (42,2) | 5 (31,3)* |
| | эрозии желудка | 10 (22,2) | 1 (6,3)* |
| | атрофический гастрит | 5 (11,1) | 4 (25) |
| | поверхностный гастродуоденит | 5 (11,1) | 6 (37,5) |
| | острая язва желудка | 2 (4,4) | 0 |
| | хроническая язва желудка | 2 (4,4) | 0 |
| | эрозии ДПК | 1 (2,2) | 0 |
| | острая язва ДПК | 1 (2,2) | 0 |
| (60–74), n = 57 | эрозии желудка | 11 (24,4) | 0 |
| | хроническая язва ДПК | 9 (20) | 2 (16,7) |
| | поверхностный гастродуоденит | 8 (17,8) | 3 (25)* |
| | острая язва желудка | 6 (13,3) | 0 |
| | атрофический гастрит | 5 (11,1) | 7 (58,3) |
| | хроническая язва желудка | 4 (8,9) | 0 |
| | острая язва ДПК | 1 (2,2) | 0 |
| | эрозии ДПК | 1 (2,2) | 0 |
| (75–90), n = 18 | атрофический гастрит | 7 (43,8) | 1 (50)* |
| | эрозии желудка | 3 (18,8) | 0 |
| | поверхностный гастродуоденит | 2 (12,5) | 1 (50) |
| | Острая язва ДПК | 2 (12,5) | 0 |
| | хроническая язва ДПК | 1 (6,3) | 0 |
| | эрозии ДПК | 1 (6,3) | 0 |

*- значимые различия ($p < 0,05$)

В результате анализа структуры *H.pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний в разных возрастных группах выявлено, что в группе молодого возраста преобладают хроническая язва луковицы ДПК (35,9 %) ($p=0,023$) и поверхностный гастродуоденит (28,2%) ($p<0,05$).

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

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

Обращает внимание значительный процент больных с хронической язвой ДПК во всех возрастах (кроме старческого). Острые процессы — язва желудка и ДПК — выявлялись значительно реже, что говорит о длительном воспалительном процессе.

2. «Частота выявления инфекции *Helicobacter pylori* среди больных ревматоидным артритом». В проспективное исследование вошли 119 больных РА, у которых мы проанализировали инфицированность *H.pylori* и ее роль в течении болезни.

По полученным данным, у больных РА инфицированность *H.pylori* была достаточна 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.

Мы проследили варьирование уровня инфицированности больных РА в зависимости от возраста (Таблица 5).

Таблица 5 - Результаты диагностики инфекции *H.pylori* среди больных РА разных возрастных групп, n = 119

| Возрастная группа | <i>H.pylori</i> «+», n (%) | <i>H.pylori</i> «-», n (%) |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|
| (18–44), n = 6 | 0 | 6(100,0 %) |
| (45–59), n = 36 | 27 (75,0 %) | 9 (25,0 %) |
| (60–74), n = 64 | 57 (89,1 %) | 7 (10,9 %) |
| (75–90), n = 13 | 13 (100,0 %) | 0 |

Самой малочисленной оказалась группа больных РА в возрасте 18–44 лет и у них не выявлено *H.pylori*, но уже в группе больных среднего возраста регистрировался высокий уровень выявляемости — 75,0 % — с последующим ростом показателей в группах пожилого и старческого возраста. Были выявлены значимые различия инфицированности между группой молодого и среднего возраста ($X^2 = 12,14$, $p = 0,01$), молодого и пожилого возраста ($X^2 = 26,0$, $p = 0,01$), а также молодого и старческого возраста ($X^2 = 18,65$, $p = 0,01$).

Таким образом, аналогично результатам исследования на *H.pylori* в популяции города Тулы у больных РА прослеживается тенденция к росту процента инфицированности с возрастом и пиком значений в старших возрастных группах.

Мы сравнили показатели инфицированности *H.pylori* среди женщин ($n = 97$) и мужчин ($n = 22$) в возрастном аспекте (Таблица 6).

Таблица 6 - Результаты диагностики инфекции *H.pylori* у женщин и мужчин разных возрастных групп, $n = 119$

| Возрастная группа | Всего ж м | Женщины n (%) | Мужчины n (%) |
|-------------------|-----------|---------------|---------------|
| 18–44 | 6 / 0 | 0 | 0 |
| 45–59 | 34 / 2 | 25 (73,5) | 2 (100,0) |
| 60–74 | 49 / 15 | 47 (95,9) | 10 (71,7) |
| 75–90 | 8 / 5 | 8 (100,0) | 5 (100,0) |

Анализ динамики уровня инфицированности у женщин выявил, что в возрастной группе 45–59 лет этот показатель составляет 73,5 % с его ростом в старших группах. Максимальный уровень инфицированности регистрировался в группе 75–90 лет. Значимые различия уровня инфицированности выявлены между группами молодого и среднего возраста ($X^2 = 11,4$, $p = 0,01$), молодого и пожилого ($X^2 = 35,6$, $p = 0,01$), молодого и старческого возраста ($X^2 = 14,2$, $p = 0,01$).

Таким образом, 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 прослеживается нарастание инфицированности с возрастом среди мужчин, несмотря на их малое количество.

При анализе результатов ФЭГДС оказалось, что у всех больных имеются те или иные признаки поражения ЖКТ (Рисунок 1).

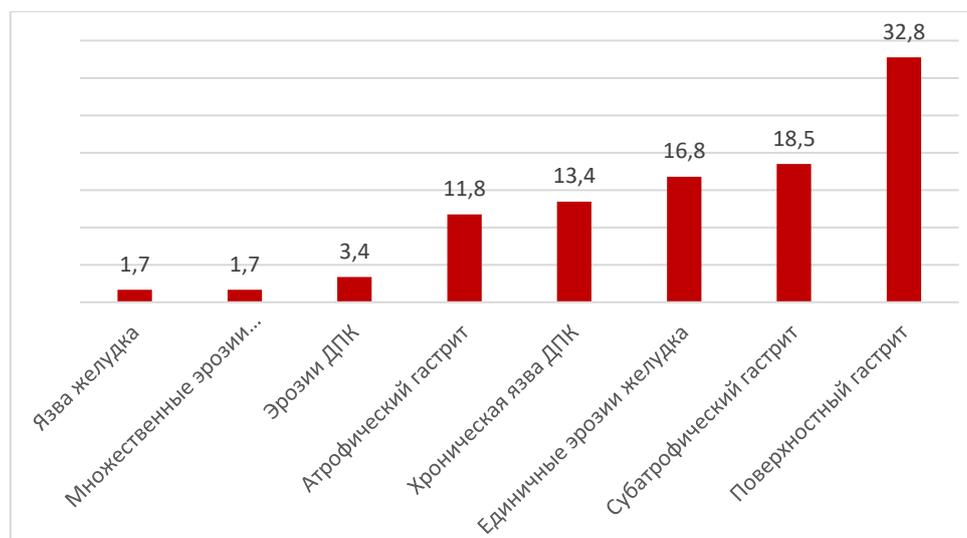


Рисунок 1 - Структура поражений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у пациентов с РА по данным ФГДС, n = 119

Как следует из представленной диаграммы, у больных РА преобладали поверхностный и субатрофический гастрит. В структуре эрозивных поражений ЖКТ единичные эрозии желудка определялись у 16,8%, множественные эрозии — у 1,7%, эрозии ДПК — у 3,4%. У 13,4% пациентов выявлялась хроническая язва ДПК, в то время как острая язва желудка регистрировалась значительно реже — у 1,7%.

Прослеживалось достоверная разница в частоте выявления эрозий у инфицированных и неинфицированных пациентов, что еще раз подтверждает негативный синергизм *H.pylori* и других факторов риска (Таблица 7).

Таблица 7 - Инфицированность *H.pylori* при различных поражениях верхних отделов ЖКТ у больных РА по данным ФЭГДС, n = 119

| Поражение ЖКТ по результатам ФЭГДС | <i>H.pylori</i> «+», n (%) | <i>H.pylori</i> «-», n (%) |
|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Субатрофический гастрит | 17 (77,3) | 5 (22,7)* |
| Поверхностный гастрит | 27 (69,2) | 12 (30,8)* |
| Эрозии ДПК | 4 (100,0) | 0 |
| Единичные эрозии желудка | 18 (90,0) | 2 (10,0)* |
| Язва желудка | 2 (100,0) | 0 |
| Множественные эрозии желудка | 2 (100,0) | 0 |
| Атрофический гастрит | 12 (85,7) | 2 (14,3)* |
| Хроническая язва ДПК | 15 (93,8) | 1 (6,2) |

По представленным данным, единичные эрозии желудка были выявлены у 90,0 % *H.pylori*-позитивных 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*-позитивных пациентов.

3. «Динамика показателей клинико-лабораторной активности ревматоидного артрита у *H.pylori*-позитивных и *H.pylori*-негативных больных». На момент обследования группы исследуемых пациентов были исходно близки по клинико-лабораторным параметрам (Таблица 8).

Таблица 8 - Показатели клинико-лабораторной активности в группах больных РА в начале исследования, n = 117

| Показатели | I группа <i>H.pylori</i> -позитивные до эрадикации, n = 48 | II группа <i>H.pylori</i> -позитивные без эрадикации, n = 47 | III группа <i>H.pylori</i> -негативные, n = 22 |
|----------------------|---|---|--|
| | M ± σ | M ± σ | M ± σ |
| DAS28 | 5,0 ± 0,8 | 5,1 ± 0,7 | 4,4 ± 0,6 ^{1, 2} |
| ООСЗ врачом | 55,7 ± 9,0 | 56,3 ± 7,2 | 40,0 ± 7,1 ^{1, 2} |
| ООСЗ пациентом | 57,4 ± 10,9 | 59,4 ± 9,8 | 47,0 ± 6,9 ^{1, 2} |
| ЧБС | 10,9 ± 4,2 | 11,0 ± 4,4 | 7,6 ± 2,1 ^{1, 2} |
| ЧПС | 6,3 ± 3,8 | 6,9 ± 3,6 | 3,5 ± 2,8 ^{1, 2} |
| РФ | 95,2 ± 87,3 | 93,5 ± 76,3 | 18,6 ± 23,3 ^{1, 2} |
| СОЭ | 15,9 ± 5,4 | 15,2 ± 4,9 | 12,4 ± 3,3 ^{1, 2} |
| СРБ | 11,3 ± 3,6 | 12,6 ± 3,5 | 6,7 ± 1,6 ^{1, 2} |
| Оценка боли (ВАШ) | 57,4 ± 10,9 | 58,6 ± 9,4 | 44,8 ± 1,6 ^{1, 2} |
| Утренняя скованность | 203,4 ± 48,1 | 202,3 ± 47,3 | 157,3 ± 51,5 ^{1, 2} |

¹ p < 0,01 — Различия между группами I и III

² p < 0,01 — Различия между группами II и III

Значимых различий между группами I и II выявлено не было. Обе группы *H.pylori*-позитивных пациентов отличались более высокой клинической и лабораторной активностью по сравнению с *H.pylori*-негативными пациентами, различия значимы.

Уже через один месяц после эрадикационной терапии прослеживалась тенденция к снижению воспалительной активности, по двум показателям (СОЭ, СРБ) она имела статистически значимые различия (Таблица 9).

Таблица 9 - Показатели активности ревматоидного артрита у *H.pylori*-позитивных пациентов до и через один, три, шесть месяцев после эрадикационной терапии *H.pylori*, n = 48

| Показатели | Н.pylori- позитивные до эрадикации | Н.pylori- позитивные через 1 мес. после эрадикации | Н.pylori- позитивные через 3 мес. после эрадикации | Н.pylori- позитивные через 6 мес. после эрадикации |
|----------------------|--|--|--|--|
| | М ± σ | М ± σ | М ± σ | М ± σ |
| DAS 28 | 5,0 ± 0,8 | 4,9 ± 0,7 | 4,4 ± 0,5 ² | 3,4 ± 1,4 ^{3,4} |
| ООСЗ врачом | 55,7 ± 9,0 | 54,0 ± 7,4 | 49,8 ± 7,5 ² | 39,1 ± 4,3 ^{3,4} |
| ООСЗ пациентом | 57,4 ± 10,9 | 54,6 ± 8,6 | 50,5 ± 8,2 ² | 43,6 ± 4,7 ^{3,4} |
| ЧБС | 10,9 ± 4,2 | 10,1 ± 3,7 | 8,7 ± 2,1 ² | 7,0 ± 1,0 ^{3,4} |
| ЧПС | 6,3 ± 3,8 | 5,8 ± 3,5 | 5,2 ± 2,2 | 4,3 ± 1,5 ^{3,4} |
| РФ | 95,2 ± 87,3 | 65,8 ± 58,9 | 45,5 ± 36,8 ² | 26,8 ± 13,9 ^{3,4} |
| СОЭ | 15,9 ± 5,4 | 13,0 ± 3,7 ¹ | 12,7 ± 3,0 ² | 12,3 ± 2,7 ⁴ |
| СРБ | 11,3 ± 3,6 | 8,7 ± 3,0 ¹ | 7,8 ± 1,6 ² | 4,6 ± 1,2 ^{3,4} |
| Оценка боли (ВАШ) | 57,4 ± 10,9 | 53,7 ± 8,9 | 47,8 ± 7,0 ² | 42,4 ± 5,8 ^{3,4} |
| Утренняя скованность | 203,4 ± 48,1 | 200,9 ± 46,8 | 164,2 ± 42,2 ² | 78,6 ± 29,2 ^{3,4} |

¹ p < 0,01 — Различия до эрадикации и через 1 мес. после эрадикации

² p < 0,01 — Различие до эрадикации и через 3 мес. после эрадикации;

³ p < 0,01 — Различия через 3 мес. и через 6 мес. после эрадикации;

⁴ p < 0,01 — Различия до эрадикации и через 6 мес. после эрадикации.

Обращает на себя внимание тенденция к снижению показателей РФ за первый месяц наблюдения (с 95,2 ± 87,3 до 65,8 ± 58,9) (p = 0,056).

За шесть месяцев наблюдения после проведенной эрадикационной терапии Δ DAS 0,6-1,2 определялось у 41,7 % пациентов, Δ DAS > 1,2 — у 52 %. Сохранялась положительная динамика: уменьшились показатели ООСЗ врачом (39,1 ± 4,3) (p < 0,001) и ООСЗ пациентом (43,6 ± 4,7) (p < 0,001), статистически значимое уменьшение ЧБС, ЧПС, уровня боли по ВАШ. Продолжительность утренней скованности снизилась в 2,5 раза (78,6 ± 29,2) (p < 0,0001), уровень РФ снизился до 26,8 ± 13,9 (p < 0,001).

Мы проанализировали показатели активности РА в группе *H.pylori*-позитивных пациентов (n = 47) без эрадикационной терапии (Таблица 10).

Таблица 10 - Показатели активности РА у *H.pylori*-позитивных пациентов без эрадикационной терапии за 1,3 и 6 месяцев наблюдения, n = 47

| Показатели | Н. <i>pylori</i> -позитивные на момент обследования | Н. <i>pylori</i> -позитивные через 1 мес. | Н. <i>pylori</i> -позитивные через 3 мес. | Н. <i>pylori</i> -позитивные через 6 мес. |
|----------------------|---|---|---|---|
| | М±σ | М ± σ | М ± σ | М ± σ |
| DAS28 | 5,1 ± 1,1 | 4,8 ± 0,6 | 4,4 ± 0,4 ¹ | 3,8 ± 0,6 ^{2,3} |
| ООСЗ врачом | 56,3 ± 7,2 | 55,0 ± 7,3 | 49,2 ± 7,7 ¹ | 39,3 ± 4,5 ^{2,3} |
| ООСЗ пациентом | 59,4 ± 9,8 | 55,7 ± 8,3 | 53,1 ± 7,3 | 45,7 ± 4,6 ^{2,3} |
| ЧБС | 11,0 ± 4,4 | 10,4 ± 3,5 | 9,0 ± 2,5 ¹ | 7,6 ± 1,3 ^{2,3} |
| ЧПС | 6,9 ± 3,6 | 6,5 ± 3,2 | 5,9 ± 2,3 | 5,4 ± 1,5 ³ |
| РФ | 93,5 ± 76,3 | 77,3 ± 54,6 | 68,3 ± 35,7 ¹ | 49,8 ± 16,7 ^{2,3} |
| СОЭ | 15,2 ± 4,9 | 13,5±3,3 | 12,7±3,0 ¹ | 12,1 ± 2,3 ³ |
| СРБ | 12,6 ± 3,5 | 10,9 ± 2,7 | 8,3 ± 1,4 ¹ | 6,4 ± 1,4 ^{2,3} |
| Оценка боли (ВАШ) | 58,6 ± 9,4 | 56,7 ± 7,6 | 47,6 ± 6,8 ¹ | 43,6 ± 5,6 ^{2,3} |
| Утренняя скованность | 202,3 ± 47,3 | 200,1 ± 42,3 | 167,3 ± 39,4 | 89,4 ± 27,2 ^{2,3} |

¹p < 0,05 — Различия между данными на момент обследования и через 3 мес. наблюдения;

² p < 0,01 — Различия между данными через 3 мес. и через 6 мес. наблюдения;

³ p < 0,01 — Различия между данными в начале исследования и через 6 мес. наблюдения

Через один месяц наблюдения отмечалось тенденция к снижению воспалительной активности, различия статистически незначимы.

Через три месяца наблюдения отмечалось значимое уменьшение уровня ООСЗ врачом, ЧБС (с 11,0 ± 4,4 до 9,0 ± 2,5) (p = 0,008), уровня боли по ВАШ (с 58,6 ± 9,4 до 47,6 ± 6,8), (p < 0,001).

Оценка показателей лабораторной активности в динамике показала снижение уровня СРБ (с 12,6 ± 3,5 до 8,3 ± 1,4) (p < 0,001), СОЭ (с 15,2 ± 4,9 до 12,7 ± 3,0) (p = 0,003), РФ (с 93,5 ± 76,3 до 68,3 ± 35,7) (p = 0,043).

За шесть месяцев наблюдения происходит дальнейшее улучшение клинических и лабораторных показателей. Уменьшились значения ООСЗ врачом и ООСЗ пациентом, продолжительности утренней скованности (89,4 ± 27,2) (p < 0,001), ЧБС составило 7,6 ± 1,3 (p < 0,001), ЧПС — 5,4 ± 1,5 (p = 0,0098). Снижение уровня РФ (49,8 ± 16,7) (p = 0,0002), статистически значимое снижение уровня СРБ (6,4 ± 1,4) (p < 0,001). Δ DAS 0,6-1,2 определялось у 76,6 % пациентов, Δ DAS > 1,2 — у 21,3 %.

Группа *H.pylori*-негативных пациентов на момент обследования характеризовалось умеренной степенью активности РА по DAS28 ($4,4 \pm 0,6$), умеренной лабораторной активностью по показателям СОЭ, СРБ, РФ (Таблица 11).

Таблица 11 - Показатели активности РА у *H.pylori*-негативных пациентов за один, три, шесть месяцев наблюдения, n = 22

| Показатели | Н.pylori-негативные на момент обследования | Н.pylori-негативные через 1 мес. | Н.pylori-негативные через 3 мес. | Н.pylori-негативные через 6 мес. |
|----------------------|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | М ± σ | М ± σ | М ± σ | М ± σ |
| DAS28 | $4,4 \pm 0,6$ | $3,9 \pm 0,5^1$ | $3,4 \pm 0,4^2$ | $3,1 \pm 0,7^4$ |
| ООСЗ врачом | $40,0 \pm 7,1$ | $36,7 \pm 4,1$ | $33,6 \pm 4,1^2$ | $30,5 \pm 3,4^{3,4}$ |
| ООСЗ пациентом | $47,0 \pm 6,9$ | $45,8 \pm 4,2$ | $40,3 \pm 3,7^2$ | $35,4 \pm 2,0^{3,4}$ |
| ЧБС | $7,6 \pm 2,1$ | $6,0 \pm 1,5^1$ | $4,1 \pm 1,1^2$ | $3,5 \pm 0,9^4$ |
| ЧПС | $3,5 \pm 2,8$ | $2,7 \pm 1,9$ | $1,9 \pm 1,2^2$ | $1,3 \pm 0,7^{3,4}$ |
| РФ | $18,6 \pm 23,3$ | $16,1 \pm 19,1$ | $15,4 \pm 15,8$ | $15,2 \pm 13,7$ |
| СОЭ | $12,4 \pm 3,3$ | $10,1 \pm 3,5^1$ | $7,9 \pm 2,3^2$ | $7,3 \pm 1,6^4$ |
| СРБ | $6,7 \pm 1,6$ | $5,1 \pm 1,0^1$ | $3,0 \pm 1,0^2$ | $2,6 \pm 0,7^4$ |
| Оценка боли (ВАШ) | $44,8 \pm 1,6$ | $32,5 \pm 4,5^1$ | $32,5 \pm 4,0^2$ | $29,6 \pm 3,3^{3,4}$ |
| Утренняя скованность | $157,3 \pm 51,5$ | $117,3 \pm 38,7^1$ | $76,8 \pm 21,8^2$ | $49,8 \pm 22,2^{3,4}$ |

¹ p < 0,05 — Различия через 1 мес. наблюдения;

² p < 0,05 — Различия между данными на момент обследования и через 3 мес. наблюдения;

³ p < 0,05 — Различия между данными через 3 мес. и через 6 мес. наблюдения;

⁴ p < 0,01 — различия между данными в начале исследования и через 6 мес. наблюдения.

Через один месяц наблюдения отмечалось значимое снижение показателей ЧБС (с $7,6 \pm 2,1$ до $6,0 \pm 1,5$) (p = 0,0058), уровня боли по ВАШ (с $44,8 \pm 1,6$ до $32,5 \pm 4,5$) (p < 0,001) и продолжительности утренней скованности (с $157,3 \pm 51,5$ до $117,3 \pm 38,7$) (p = 0,0057). Среди лабораторных параметров значимое снижение уровня СОЭ, СРБ. Уровень РФ изменился незначительно.

В целом за шесть месяцев наблюдения отмечено снижение клинико-лабораторной активности, Δ DAS > 1,2 зарегистрировано у 50 %. Значимо снизились показатели ЧБС (с $7,6 \pm 2,1$ до $3,5 \pm 0,9$) (p < 0,001), ЧПС (с $3,5 \pm 2,8$ до $1,3 \pm 0,7$) (p = 0,0009), уровня боли по ВАШ (с $44,8 \pm 1,6$ до $29,6 \pm 3,3$), (p < 0,0001), обращает на себя внимание трехкратное снижение продолжительности утренней скованности (с $157,3 \pm 51,5$ до $49,8 \pm 22,2$) (p < 0,0001).

Среди лабораторных показателей отмечено значимое снижение уровня СОЭ (с $12,4 \pm 3,3$ до $7,3 \pm 1,6$) ($p < 0,001$), СРБ (с $6,7 \pm 1,6$ до $2,6 \pm 0,7$) ($p < 0,001$). Уровень РФ изменился незначительно.

Таким образом, тенденция к снижению воспалительной активности выявлена во всех группах исследуемых, при этом проведение эрадикационной терапии позволяет улучшить ответ на терапию БПВП.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

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

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

3 Частота выявления эрозивно-язвенного поражения ЖКТ у инфицированных и неинфицированных *H.pylori* больных РА значимо различалась (42,2 и 13,6 %) ($p = 0,03$).

4 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) ($p = 0,0047$).

5 В группе *H.pylori*-позитивных больных РА чаще выявлялись РУ и нейропатия ($p < 0,05$), а также более высокий уровень РФ ($p < 0,0001$) и АЦЦП ($p=0,015$), что служит предиктором прогрессирования основного заболевания.

6 Проведение эрадикационной терапии позволяет улучшить ответ на лечение БПВП, а также снизить уровень РФ.

7 *H.pylori*-негативные больные РА характеризуются лучшим ответом на терапию БПВП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1 Пациентам РА, находящимся на диспансерном наблюдении, необходимо проводить ФЭГДС при впервые установленном диагнозе и при динамическом наблюдении один раз в год.

2 Учитывая высокую распространенность бактерии *H.pylori* среди больных РА и ассоциацию с развитием эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, рекомендуется верификация *H.pylori* методом быстрого уреазного теста биопсийного материала.

3 Больным РА, инфицированным *H.pylori*, необходимо проведение эрадикационной терапии, в том числе для улучшения ответа на лечение БПВП при высокой активности заболевания.

4 Для проведения эрадикационной терапии больным РА может применяться оптимизированная трехкомпонентная схема с препаратами висмута трикалия дицитрата продолжительностью десять дней.

5 При выборе ИПП следует отдавать предпочтение препарату с минимальной степенью взаимодействия в системе цитохрома *P 450* (рабепразол).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

1 *Плахова А.О.* Клинико-лабораторная характеристика больных ревматоидным артритом, инфицированных и неинфицированных *Helicobacter pylori*/ *А.О. Плахова*, В.Н. Сороцкая // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. 2020. №10. С. 164-166.

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

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

Другие публикации

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

5 *Плахова А.О.* Клинический случай влияния эрадикационной терапии на активность ревматоидного артрита / *А.О. Плахова, В.Н. Сороцкая* // 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.* Роль некоторых провоспалительных цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита (краткий обзор) / *А.О. Плахова, В.Н. Сороцкая* // Актуальные проблемы диагностики, профилактики и лечения: к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области. Тула, 2019. С.136-140.

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

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

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

10 *Плахова А.О.* Инфекция *Helicobacter pylori* как отягощающий фактор при ревматоидном артрите / *А.О. Плахова, В.Н. Сороцкая* // 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.* Инфекционные агенты в этиопатогенезе ревматоидного артрита / *А.О. Плахова, В.Н. Сороцкая* // В сборнике: Междисциплинарные исследования. Сборник научных статей к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области. Тула, 2018. С. 31-37.

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

13 Мониторинг инфекции *Helicobacter pylori* среди населения города Тулы / *А.О. Плахова, Е.С. Никитина, Д.Ш. Вайсман* [и др.]. // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2018: сборник тезисов Всероссийского конгресса с международным участием. 2018. С. 169-170.

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

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

Авторское редактирование

Подписано в печать 08.04.2021

Формат бумаги 70x100^{1/16}. Бумага офсетная. Усл. печ. л. 1,9. Тираж 100 экз. Заказ 067к
Отпечатано в Издательстве ТулГУ. 300012, г. Тула, просп. Ленина, 95