

Е.И. Алексеева^{1,2}, Т.М. Бзарова^{1,2}, С.И. Валиева^{1,3}, Р.В. Денисова¹, К.Б. Исаева¹, Е.Г. Чистякова^{1,2}, А.М. Чомахидзе¹, Т.В. Слепцова¹, А.Н. Фетисова¹, О.Л. Ломакина¹, Н.И. Тайбулатов¹, А.В. Карасёва¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Эффективность и безопасность лечения этанерцептом пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Результаты открытого проспективного исследования на базе Научного центра здоровья детей (Москва)

471

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, член-корр РАН, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 21.09.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Включение генно-инженерных биологических препаратов в парадигму лечения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) значительно повысило эффективность противоревматической терапии у пациентов с этим тяжелым хроническим заболеванием. **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность терапии этанерцептом у пациентов с ЮИА без системных проявлений. **Методы.** В исследование включены пациенты с ЮИА без системных проявлений, которым назначался этанерцепт. Лечение проводилось на базе ревматологического отделения Научного центра здоровья детей (Москва) в период с декабря 2009 по август 2014 г. Для оценки эффективности терапии через 1 год применяли критерии улучшения для пациентов детского возраста Американского колледжа ревматологов (АКР_{педи}) 30, 50, 70 и 90. Достижение стадии неактивной болезни/ремиссии регистрировали по критериям С. Wallace и пороговому значению индекса активности ЮИА (JADAS71). **Результаты.** Всего в исследование были включены 197 пациентов. Через 1 год от начала лечения улучшение АКР_{педи} 30 было зарегистрировано у 179 (90,9%) пациентов, АКР_{педи} 50 — у 177 (89,8%), АКР_{педи} 70 — у 168 (85,3%) АКР_{педи} 90 — у 135 (68,5%). Стадия неактивной болезни/ремиссия по критериям С. Wallace была констатирована у 132 (67,0%), по индексу JADAS71 — у 92 (46,7%) пациентов. **Заключение.** Через 1 год лечения этанерцептом стадия неактивной болезни/ремиссия и улучшение по критерию АКР_{педи} 90 были зарегистрированы почти у половины (45,7%) пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Предикторами высокого ответа на этанерцепт являлись небольшая продолжительность заболевания, меньшее число применяемых болезньюмодифицирующих антиревматических препаратов и низкий уровень С-реактивного белка в сыворотке крови перед назначением этанерцепта. Через 1 год терапии этанерцептом высокий результат был зарегистрирован почти у половины пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, этанерцепт, стадия неактивной болезни/ремиссия.

(Для цитирования: Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Валиева С. И., Денисова Р. В., Исаева К. Б., Чистякова Е. Г., Чомахидзе А. М., Слепцова Т. В., Фетисова А. Н., Ломакина О. Л., Тайбулатов Н. И., Карасёва А. В. Эффективность и безопасность лечения этанерцептом пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Результаты открытого проспективного исследования на базе Научного центра здоровья детей (Москва). *Вопросы современной педиатрии.* 2016; 15 (5): 471–480. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1621)

ОБОСНОВАНИЕ

Международная лига ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) относит ювенильный идиопатический артрит (ЮИА)

к группе клинически гетерогенных заболеваний суставов длительностью более 6 нед, которые развиваются у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [1]. ЮИА является одним

из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний костно-мышечной системы в детском возрасте и нередко приводит к инвалидности пациентов [2–5]. Заболеваемость ЮИА в России составляет 53,8 на 100 000 детского населения [6].

В зависимости от характера дебюта заболевания, наличия или отсутствия ревматоидного фактора, семейной истории псориаза, наличия энтезита выделяют семь вариантов ЮИА [7]. В настоящее время для каждой формы болезни разработаны соответствующие рекомендации по лечению [7]. Для лечения ЮИА применяют нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды для системного и/или внутрисуставного введения, а также биологические и небологические болезньюмодифицирующие антиревматические препараты (БМАП).

Метотрексат является одним из наиболее широко используемых БМАП и рекомендуется в качестве препарата первого выбора для лечения больных с ЮИА без активных системных проявлений [8]. Тем не менее у отдельных категорий пациентов препарат не предотвращает прогрессирования заболевания, что является основанием для эскалации терапии. Это побудило многих исследователей сосредоточиться на поиске не только предикторов высокой и низкой эффективности терапии метотрексатом, но и новых методов лечения [9].

Одним из препаратов нового поколения стал этанерцепт — растворимый рецептор к фактору некроза опу-

холи альфа, который стал первым цитокином, роль которого в качестве мишени при лечении воспалительных заболеваний суставов была доказана. Применение этанерцепта было одобрено Администрацией США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMEA) для лечения ЮИА. Эффективность этанерцепта была подтверждена в контролируемых клинических исследованиях, где более чем у 70% пациентов зафиксировано 30% улучшение по педиатрическому критерию Американского колледжа ревматологов (АКР_{педи}) [10].

Однако в реальной клинической практике основной целью лечения всех категорий пациентов с ЮИА является достижение стадии неактивной болезни или ремиссии [11, 12]. Также одной из нерешенных проблем остается прогнозирование ответа на применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [13, 14]. На сегодняшний день существует несколько опубликованных наблюдательных исследований с размером выборки от 61 до 863 пациентов, преследовавших цель найти факторы, связанные с реакцией на применение этанерцепта у детей [10, 15, 16].

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Ekaterina I. Alekseeva^{1, 2}, Tatyana M. Bzarova^{1, 2}, Saniya I. Valieva^{1, 3}, Rina V. Denisova¹, Kseniya B. Isaeva¹, Evgenia G. Chistyakova^{1, 2}, Alexandra M. Chomahidze¹, Tatyana V. Sleptsova¹, Anna N. Fetisova¹, Olga L. Lomakina¹, Nikolay I. Taybulatov¹, Anna V. Karaseva¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Efficacy and Safety of Etanercept Treatment in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations. The Results of an Open Prospective Study on the Basis of the Scientific Center of Children's Health (Moscow)

Background: Addition of genetically engineered biological agents in the paradigm of juvenile idiopathic arthritis (JIA) treatment significantly increased the efficacy of the antirheumatic therapy in patients with this severe chronic disease. **Objective.** Our aim was to assess the efficacy and safety of etanercept treatment in patients with JIA without systemic manifestations. **Methods.** The open prospective study included patients with JIA without systemic manifestations treated with etanercept. The treatment was carried out on the basis of the rheumatological department of the Scientific Center of Children's Health (Moscow) in the period from December 2009 to August 2014. To assess the therapy efficacy in a year, we used the improvement definition for pediatric patients of the American College of Rheumatology (ACR_{pedi}) 30, 50, 70, and 90. Reaching the stage of inactive disease/remission were recorded under C. Wallace criteria and threshold value of the JIA activity index (JADAS71). **Results.** Totally, the study included 197 patients. After 1 year from the treatment beginning, the ACR_{pedi}30 improvement was reported in 179 (90.9%) patients, ACR_{pedi}50 — in 177 (89.8%), ACR_{pedi}70 — in 168 (85.3%), and ACR_{pedi}90 — in 135 (68.5%). The stage of inactive disease/remission under C. Wallace criteria was ascertained in 132 (67.0%), under JADAS71 index — in 92 (46.7%) patients. **Conclusion.** After 1 year of etanercept treatment, the stage of inactive disease/remission and the improvement under ACR_{pedi}90 criterion have been reported in almost half (45.7%) of patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations. The predictors of a high response to etanercept were a short disease duration, less number of used disease-modifying antirheumatic drugs, and a low level of C-reactive protein in the blood serum before etanercept prescription.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, inhibitors of tumour necrosis factor alpha, etanercept, stage of inactive disease/remission.

(For citation: Alekseeva Ekaterina I., Bzarova Tatyana M., Valieva Saniya I., Denisova Rina V., Isaeva Kseniya B., Chistyakova Evgenia G., Chomahidze Alexandra M., Sleptsova Tatyana V., Fetisova Anna N., Lomakina Olga L., Taybulatov Nikolay I., Karaseva Anna V. Efficacy and Safety of Etanercept Treatment in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations. The Results of an Open Prospective Study on the Basis of the Scientific Center of Children's Health (Moscow). *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (5): 471–480. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1621)

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое проспективное исследование на базе ревматологического отделения Научного центра здоровья детей. В исследование были включены пациенты с ЮИА, которые наблюдались в отделении с декабря 2009 по август 2014 г.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: подтвержденный диагноз ЮИА по критериям ILAR, отсутствие системных проявлений, отсутствие признаков туберкулеза, отсутствие данных о лечении этанерцептом.

Работа осуществлялась в соответствии со стандартами/рекомендациями по лечению детей, что гарантирует надежность дизайна исследования, сбора и передачи данных, защиту прав пациентов и сохранение конфиденциальности данных субъектов.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ревматологического отделения Научного центра здоровья детей.

Описание медицинского вмешательства

Этанерцепт назначали в дозе 0,4 мг/кг массы тела подкожно (максимальная разовая доза 25 мг) 2 раза/нед с интервалами 3–4 сут между инъекциями.

В каждый контрольный момент времени врачом оценивались число суставов с активным артритом, опухших суставов, суставов с болью и суставов с ограниченными движениями; продолжительность утренней скованности в минутах; скорость оседания эритроцитов (СОЭ), активность ЮИА по индексу JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71). Врач осуществлял также глобальную оценку активности заболевания по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 — лучший результат; функциональную способность пациентов — по вопроснику CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) с диапазоном 0–3, где 0 — лучший результат. Пациентами или родителями выполнена общая оценка состояния здоровья по ВАШ (0–100 мм).

Исходы исследования

Анализ эффективности терапии проводился через 1, 3, 6, 9 и 12 мес лечения и далее каждые 6 мес.

Эффективность терапии оценивали в соответствии с критериями улучшения для пациентов детского возраста АКР_{педи} 30, 50, 70 и 90. Улучшение по критериям АКР_{педи} 30, 50, 70 и 90 определяется как 30%, 50%, 70% или 90% улучшение трех и более показателей активности ЮИА при возможном ухудшении на 30% не более чем одного показателя по сравнению с исходным значением. В качестве критериев оценки стадии неактивного заболевания мы использовали пороговое значение индекса JADAS71 [17] и модифицированные критерии С. Wallace (2011), подразумевающие отсутствие суставов с активным артритом, системных проявлений, увеита, а также нормальные значения СОЭ (< 20 мм/ч), С-реактивного белка (СРБ).

Лечение считали высокоэффективным при достижении через 12 мес стадии неактивной болезни/ремиссии

по критериям С. Wallace, порогового значения индекса JADAS71 и показателя АКР_{педи} 90. Лечение считалось неэффективным в случае недостижения улучшения по критерию АКР_{педи} 70 или стадии неактивной болезни/ремиссии в соответствии с критериями С. Wallace и JADAS71 даже в случае улучшения по критерию АКР_{педи} 70. В группу «промежуточного» ответа на лечение вошли все пациенты, которые не были включены в группы высокой или низкой эффективности терапии этанерцептом.

Предикторы ответа на лечение этанерцептом

В качестве возможных предикторов ответа на лечение этанерцептом оценивались следующие показатели:

- демографические характеристики (пол, возраст в дебюте заболевания, длительность заболевания до начала терапии этанерцептом);
- вариант ЮИА (олигоартрит персистирующий, олигоартрит распространенный, полиартрит отрицательный по ревматоидному фактору, РФ; полиартрит положительный по РФ, псориатический артрит, энтезитассоциированный артрит);
- активность болезни (число пораженных суставов, индекс функциональной недостаточности по вопросу CHAQ, оценка активности болезни врачом по ВАШ, оценка состояния здоровья пациентом или родителем по ВАШ, длительность утренней скованности);
- предшествующая противоревматическая терапия (число БМАП и ГИБП);
- фоновая терапия (пероральные глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства, сульфасалазин, метотрексат);
- лабораторные показатели (СОЭ, СРБ).

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей. Перед началом лечения все пациенты и их родители давали письменное информированное согласие на его проведение в соответствии с Хельсинской декларацией (последний пересмотр в 2013 г.).

Статистический анализ

Для расчетов использовался пакет программ обработки статистических данных R (<http://www.r-project.org>). Описательные статистические данные были представлены как абсолютные частотные или медианные значения с допустимым интерквартильным коэффициентом (IQR). В зависимости от типа обрабатываемых данных использовались критерий U Манна–Уитни или критерий согласия Пирсона и непараметрический критерий Краскела–Уоллиса для оценки разностей по рангу и между медианами. Одномерный и многомерный логистический регрессионный анализ (log-rank test) был использован для определения значимости потенциальных предикторов ответа на лечение этанерцептом среди базовых показателей (сравнение группы пациентов с высокой эффективностью лечения этанерцептом с общими показателями групп больных с низкой

эффективностью и «промежуточным» ответом на лечение, а также группы низкой эффективности с общими показателями высокой эффективности лечения и «промежуточного» ответа на лечение). Результаты были представлены в виде скорректированных отношений шансов (ОШ) — ОШ для каждого ковариата было скорректировано с учетом влияния других ковариатов) — с 95% доверительными интервалами; были вычислены значения p . Все приведенные значения p были основаны на двусторонних тестах значимости, а значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Приверженность лечению этанерцептом у пациентов с различными вариантами ЮИА была проанализирована с использованием графика Каплана–Мейера (усеченного до 10% от исходной совокупности, включенной в катамнестический анализ). Различие между категориями больных в зависимости от варианта ЮИА определяли с помощью логарифмического рангового критерия (log-rank test).

Обработку данных производили с использованием пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., программное обеспечение, Tulsa, Оклахома, США) и R-Studio версия программного обеспечения 0.99.484 (Free Software Foundation, Inc., Бостон, США) с R-пакетами версии 3.2.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 198 детей с ЮИА, 137 (69,2%) девочек и 61 (30,8%) мальчик. Один пациент мужского пола выбыл из исследования на ранней стадии в связи с тяжелой аллергической реакцией на этанерцепт. Таким образом, в анализ эффективности этанерцепта включены 197 детей, из них с олигоартритом персистирующим — 84 (42,6%), полиартритом РФ-отрицательным — 64 (32,5%), олигоартритом распространившимся — 23 (11,7%), псориатическим артритом — 1 (0,5%), энтезитным артритом — 24 (12,2%), полиартритом РФ-положительным — 1 (0,5%) (табл. 1).

На момент начала исследования у 7 (3,6%) пациентов в анамнезе диагностировался хронический передний увеит. У 163 (82,7%) больных в анамнезе применялся как минимум один БМАП, из них у 84 (42,6%) — метотрексат; 17 (8,6%) пациентам ранее назначались два или более БМАП. Этанерцепт был первым ГИБП у 153 (77,7%) больных, у 7 (3,6%) пациентов до включения в исследование применялись два или более ГИБП (табл. 2).

На момент включения в исследование средний возраст пациентов составил 7,25 (IQR 4–12) года, средняя продолжительность заболевания — 2,1 (IQR 1–5) года (см. табл. 2). Индекс СНАQ — 1,25 (IQR 0,5–1,875), СОЭ — 21 (IQR 12–35) мм/ч, СРБ — 6,6 (IQR 1,86–19,72) мг/мл. Медиана числа суставов с активным артритом — 4 (IQR 2–10), опухших суставов — 4 (IQR 2–8), суставов с болью — 4 (IQR 2–10), суставов с ограничением подвижности — 4 (IQR 2–11); средняя продолжительность утренней скованности — 30 (IQR 0–60) мин. Средний показатель активности болезни по ВАШ, по мнению врача, составил 60,0 (IQR 45,0–80,0); показатель состояния здоровья, по мнению родителя/пациента, — 68,0 (IQR 50,0–82,5).

Этанерцепт у 136 (69,0%) пациентов назначался на фоне сопутствующей терапии метотрексатом, у 10 (5,1%) — на фоне пероральных стероидов, у 6 (3,0%) — на фоне сульфасалазина; 121 (61,4%) больной получал нестероидные противовоспалительные средства. Ни одному из пациентов в течение всего периода исследования внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов не проводились.

Основные результаты исследования

Эффективность этанерцепта через 12 мес

Из 197 пациентов, включенных в анализ, 51 (25,9%) был досрочно исключен из исследования в течение первого года: из них 7 прекратили исследование из-за несоблюдения назначений, 4 — в связи с возникновением серьезных нежелательных явлений, 5 — из-за первичной неэффективности, 2 — в связи с развитием увеита *de novo*, 2 — с окончанием периода наблюдения (переход

Таблица 1. Исходные и итоговые показатели активности болезни, достигнутые по различным параметрам Международной лиги ревматологических ассоциаций в течение годового курса терапии этанерцептом

Формы ювенильного идиопатического артрита	Исходные		По истечении 1 года				Неактивная стадия болезни, %
	JADAS71, среднее (IQR)	JADAS71, среднее (IQR)	АКР _{педи}				
			30%	50%	70%	90%	
Все пациенты (n = 197)	19,2 (13,8–28,5)	1,1 (0,2–3,3)*	90,9	89,8	85,3	68,5	67
Олигоартрит персистирующий (n = 84)	14,9 (11,4–18,9)	0,5 (0–1,1)*	90,5	90,5	88,1	77,4	86,9
Олигоартрит распространившийся (n = 23)	21,8 (16,3–28,5)	1,2 (0,6–3,5)*	95,7	95,7	95,7	73,9	65,2
Полиартрит, серонегативный (n = 64)	29,6 (20,6–39,8)	2 (0,9–6,9)*	90,6	87,5	85,4	57,8	45,3
Полиартрит, серопозитивный (n = 1)	31	16,2	100	100		0	0
Псориатический артрит (n = 1)	13,8	0	100	100	100	100	100
Энтезитный артрит (n = 24)	20,6 (15,6–30,7)	1,3 (0,25–3,9)*	87,5	87,5	83,3	62,5	58,3

Примечание. * — существенные различия в сравнении с исходным показателем ($p < 0,05$). JADAS71 — индекс оценки активности болезни 71; стадия неактивной болезни/ремиссии определялась по критерию С. Wallace.

Таблица 2. Исходные и итоговые характеристики пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), прошедших годовой курс терапии этанерцептом

Характеристики	Исходные (n = 197)	Спустя 1 год (n = 177)
Девочки, n (%)	137 (69,5)	-
1 БМАП (за исключением метотрексата) в анамнезе, n (%)	84 (42,6)	-
1 БМАП в анамнезе, n (%)	163 (82,7)	-
≥ 2 БМАП в анамнезе, n (%)	17 (8,6)	-
Хронический передний увеит в анамнезе, n (%)	7 (3,6)	-
1 ГИБП в анамнезе, n (%)	44 (22,3)	-
≥ 2 ГИБП в анамнезе, n (%)	7 (3,6)	-
Применение пероральных стероидов в анамнезе, n (%)	55 (27,9)	-
Сопутствующее применение метотрексата, n (%)	136 (69,0)	109 (74,7)
Сопутствующее применение сульфасалазина, n (%)	6 (3,0)	4 (2,7)
Применение пероральных стероидов, n (%)	10 (5,1)	5 (3,4)
Внутрисуставные инъекции стероидов, n (%)	0 (0)	0 (0)
Применение НПВП, n (%)	121 (61,4)	2 (1,4)
Возраст при дебюте ЮИА, среднее (IQR), лет	3 (2–7)	-
Возраст при начале лечения этанерцептом, среднее (IQR), лет	7,25 (4–12)	-
Продолжительность болезни до начала лечения этанерцептом, среднее (IQR), лет	2,1 (1–5)	-
Активность проявления болезни, среднее (IQR)		
Кол-во суставов с активным артритом	4 (2–10)	0 (0–3)
Кол-во суставов с ограничением подвижности	4 (2–11)	0 (0–2)
Продолжительность утренней скованности, мин	30 (0–60)	0 (0–15)
Общая оценка болезни врачом (ВАШ, 0–100 мм)	60 (45–80)	5 (0–15)
Общая оценка состояния здоровья пациентом/родителем (ВАШ, 0–100 мм)	68 (50–82,5)	6,5 (2,8–14,3)
CHAQ (0–3)	1,3 (0,5–1,9)	0 (0–0,2)
JADAS71	19,2 (13,8–28,5)	1,1 (0,3–3,9)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	21 (12–35)	5 (2–7)
С-реактивный белок, мг/л	6,6 (1,9–19,7)	1 (0–4,6)

Примечание. БМАП — болезньюмодифицирующие антиревматические препараты, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ВАШ — визуально-аналоговая шкала. CHAQ — индекс функциональной способности, JADAS71 — индекс активности болезни.

во взрослую клинику); 31 пациент был направлен в клинику по месту проживания.

Согласно итоговому анализу эффективности этанерцепта у каждого пациента через 12 мес, у 179 (90,9%) было зарегистрировано улучшение по критерию АКР_{педи}30, у 177 (89,8%) — по критерию АКР_{педи}50, у 168 (85,3%) — по критерию АКР_{педи}70, у 135 (68,5%) — по критерию АКР_{педи}90. Стадия неактивной болезни/ремиссия по критериям С. Wallace была констатирована у 132 (67,0%), по индексу JADAS71 — у 92 (46,7%) пациентов.

Таким образом, высокая эффективность терапии этанерцептом в течение 1 года была зарегистрирована у 90/197 (45,7%) пациентов, низкая — у 48/197 (24,4%); «промежуточный» ответ на лечение отмечен у 59/197 (29,9%) пациентов.

Предикторы ответа на терапию этанерцептом

При сравнении общих результатов групп пациентов с высокой и низкой или «промежуточной» эффективно-

стью этанерцепта методом одномерного и многомерного анализа было выявлено, что предикторами наилучшего ответа на лечение растворимым рецептором к фактору некроза опухоли альфа можно считать минимальное число применявшихся БМАП (скорректированное ОШ на точку увеличения 1,53; 95% ДИ 1,04–2,31) и низкий показатель СРБ (скорректированное ОШ на точку увеличения 1,63; 95% ДИ 1,09–2,63) до назначения этанерцепта. При сравнении группы пациентов с низкой эффективностью этанерцепта с общими результатами групп с высоким и «промежуточным» ответом предиктором низкой эффективности ГИБП можно считать большую продолжительность заболевания до начала терапии этанерцептом (скорректированное ОШ на точку увеличения 0,66; 95% ДИ 0,43–1,01).

В табл. 3 представлены скорректированные ОШ, которые интерпретируются как взаимосвязь между исходными показателями и ответом на терапию этанерцептом в рамках логистического регрессионного анализа.

Таблица 3. Одномерный и многомерный анализ показателей, влияющих на результат лечения этанерцептом в течение 12 мес

Исходные характеристики	Одномерный анализ, ОШ (95% ДИ)	p	Многомерный анализ, ОШ (95% ДИ)	p
Группа с высокой эффективностью в сравнении с группами с низким и «промежуточным» ответом				
Пол	0,77 (0,58–1,03)	0,08	-	-
Возраст при начале лечения этанерцептом	1,66 (1,24–2,25)	0,00	-	-
Продолжительность болезни до начала лечения этанерцептом	1,33 (0,99–1,81)	0,06	0,85 (0,55–1,28)	0,44
Возраст при дебюте болезни	1,25 (0,94–1,69)	0,13	-	-
Активный увеит	0,91 (0,67–1,21)	0,53	-	-
Кол-во назначенных БМАП в анамнезе до начала терапии этанерцептом (за исключением метотрексата)	1,55 (1,15–2,14)	0,01	1,53 (1,04–2,31)	0,04
Кол-во назначенных ГИБП в анамнезе до начала терапии этанерцептом	1,55 (1,12–2,25)	0,01	1,44 (0,94–2,31)	0,11
Доза метотрексата при начале лечения этанерцептом	1,55 (1,15–2,11)	0,00	1,87 (1,24–2,91)	0,00
Доза глюкокортикостероидов при начале лечения этанерцептом	1,10 (0,83–1,58)	0,52	-	-
Сопутствующее применение сульфасалазина при начале лечения этанерцептом	1,29 (0,94–2,14)	0,19	-	-
Сопутствующее применение НПВП при начале лечения этанерцептом	1,06 (0,80–1,40)	0,71	-	-
Кол-во суставов с активным артритом	1,20 (0,91–1,59)	0,20	-	-
Продолжительность утренней скованности, мин	1,64 (1,18–2,39)	0,01	-	-
Оценка активности болезни по ВАШ пациентом/родителем при начале лечения этанерцептом	1,23 (0,93–1,65)	0,15	-	-
Оценка активности болезни по ВАШ врачом при начале лечения этанерцептом	1,39 (1,04–1,86)	0,03	1,13 (0,71–1,83)	0,60
Индекс СНАQ на начало лечения	1,39 (1,04–1,88)	0,03	1,17 (0,72–1,87)	0,52
Уровень СОЭ на начало лечения	1,12 (0,85–1,50)	0,43	-	-
Уровень СРБ на начало лечения	1,43 (1,04–2,08)	0,04	1,63 (1,09–2,63)	0,02
Группа с низкой эффективностью в сравнении с группами с высоким и «промежуточным» ответом				
Пол	0,80 (0,59–1,10)	0,17	-	-
Возраст при начале лечения этанерцептом	1,76 (1,26–2,48)	0,00	-	-
Продолжительность болезни до начала лечения этанерцептом	2,19 (1,58–3,13)	0,00	0,66 (0,43–1,01)	0,05
Возраст при дебюте болезни	1,30 (0,95–1,76)	0,10	-	-
Активный увеит	1,04 (0,72–1,39)	0,81	-	-
Кол-во назначенных БМАП в анамнезе до начала терапии этанерцептом (за исключением метотрексата)	1,67 (1,22–2,31)	0,00	1,28 (0,79–2,14)	0,33
Кол-во назначенных ГИБП в анамнезе до начала терапии этанерцептом	1,68 (1,23–2,35)	0,00	0,81 (0,54–1,19)	0,28
Доза метотрексата при начале лечения этанерцептом	2,95 (2,00–4,55)	0,00	0,35 (0,20–0,57)	0,00
Доза пероральных глюкокортикостероидов при начале лечения этанерцептом	1,16 (0,85–1,56)	0,32	-	-
Сопутствующее применение сульфасалазина при начале лечения этанерцептом	0,92 (0,55–1,26)	0,64	-	-
Сопутствующее применение НПВП при начале лечения этанерцептом	1,23 (0,88–1,74)	0,23	-	-
Кол-во суставов с активным артритом	1,28 (0,91–1,85)	0,17	-	-
Продолжительность утренней скованности, мин	1,53 (1,13–2,09)	0,01	-	-
Оценка активности болезни по ВАШ пациентом/родителем при начале лечения этанерцептом	1,17 (0,85–1,64)	0,34	-	-
Оценка активности болезни по ВАШ врачом при начале лечения этанерцептом	1,68 (1,19–2,41)	0,00	0,70 (0,39–1,22)	0,21
Индекс СНАQ на начало лечения	1,86 (1,33–2,67)	0,00	0,83 (0,47–1,47)	0,52
Уровень СОЭ на начало лечения	1,13 (0,82–1,54)	0,45	-	-
Уровень СРБ на начало лечения	1,38 (1,02–1,87)	0,03	1,00 (0,64–1,62)	1,00

Примечание. БМАП — болезньюмодифицирующие антиревматические препараты (базисные противоревматические препараты), ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок. СНАQ — индекс функциональной способности.

Результаты долгосрочного наблюдения

В ходе исследования у 69 (35,0%) больных зарегистрировано возникновение нежелательных явлений (НЯ). У 11 пациентов наблюдалось 21 СНЯ, у 53 — 66 несерьезных НЯ (табл. 4). У 17 (8,6%) из общего числа пациентов были отмечены 2 или более НЯ одновременно или одновременно.

Из 197 больных, включенных в анализ, лечение было прекращено у 52 (26,2%) детей по следующим причинам: несоблюдение назначений (19 пациентов), СНЯ (11 пациентов), первичная неэффективность (6 пациентов), вторичная неэффективность (6 пациентов), увеит *de novo* (8 пациентов) и длительные ремиссии (2 пациента).

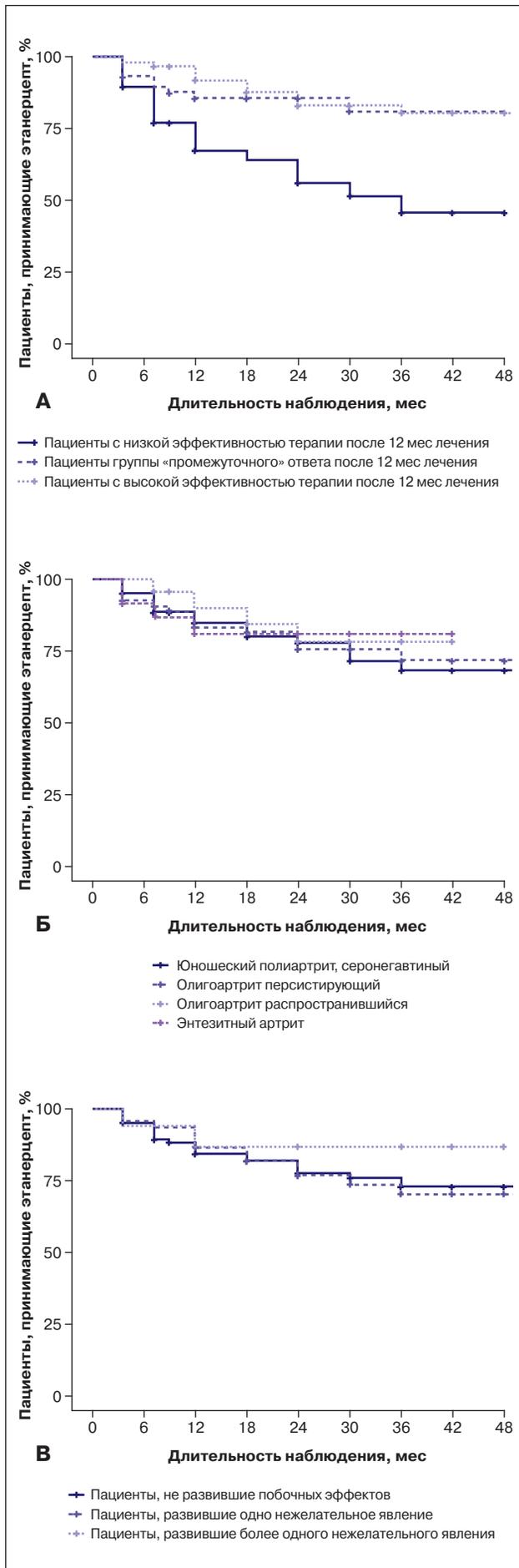
Анализ долгосрочной приверженности терапии к этанерцепту проводился в группах пациентов с различным ответом на лечение ГИБП (рис. 1А), у больных с различными вариантами ЮИА (за исключением психо-

риатического и полиартикулярного РФ-положительного артрита) (рис. 1Б), а также при возникновении любого нежелательного явления (рис. 1В). Средняя продолжительность терапии этанерцептом от первой инъекции до первого прекращения в связи с неэффективностью, возникновением побочных эффектов или несоблюдением назначений составила 24 (IQR 9–36) мес. В группе пациентов с высокой эффективностью этанерцепта медиана продолжительности лечения препаратом составила 24 (IQR 12–36) мес, в группе «промежуточного» ответа — 24 (IQR 9–30) мес, в группе с низкой эффективностью этанерцепта — 12 (IQR 6–30) мес. При распространенном олигоартрите медиана продолжительности лечения ингибитором фактора некроза опухоли альфа составила 30 (IQR 3–36) мес, при полиартрите РФ-отрицательном — 24 (IQR 10,5–36) мес, при олигоартрите персистирующем — 18 (IQR 12–30) мес, при энтезитассоциированном артрите — 18 (IQR 6–30)

Таблица 4. Нежелательные явления, возникающие при длительном лечении (до 4,5 лет) этанерцептом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом

Показатель	Число пациентов (%)
Нежелательные явления, возникшие в результате прекращения терапии этанерцептом	11 (5,6)
Увеит <i>de novo</i>	8 (4,1)
Аллергические реакции кожи	4 (2,0)
Гепатотоксичность	2 (1,0)
Инфекции уха, горла, носа	2 (1,0)
Ангионевротический отек	1 (0,5)
Лихорадка неизвестного происхождения	1 (0,5)
Положительная туберкулиновая проба	1 (0,5)
Инфекции, вызванные вирусом <i>Varicella zoster</i> (ветряная оспа и опоясывающий герпес)	1 (0,5)
Пневмония	1 (0,5)
Нежелательные явления, возникшие на фоне терапии этанерцептом	53 (26,9)
Инфекции верхних дыхательных путей	28 (14,2)
Пневмония	10 (5,1)
Положительная туберкулиновая проба	6 (3,0)
Нейтропения	4 (2,0)
Инфекция простого герпеса (герпесвирусная инфекция)	2 (1,0)
Желудочно-кишечные инфекции	2 (1,0)
Аллергические реакции кожи	2 (1,0)
Гепатотоксичность	2 (1,0)
Фолликулярный кератоз	1 (0,5)
Очаг Гона	1 (0,5)
Коклюш	1 (0,5)
Дизорексия	1 (0,5)
Илеит	1 (0,5)
Мезентериальный лимфаденит	1 (0,5)
Инфекции, вызванные вирусом <i>Varicella zoster</i> (ветряная оспа и опоясывающий герпес)	1 (0,5)
Инфекции уха, горла, носа	1 (0,5)
Дистальный эзофагит и гастрит	1 (0,5)
Аппендицит и медиастинальная киста	1 (0,5)

Рис. 1. Приверженность терапии этанерцептом



мес. Медиана продолжительности лечения этанерцептом у пациентов без каких-либо побочных эффектов составила 18 (IQR 6–30) мес, у больных с одним нежелательным явлением — 30 (IQR 18–36) мес, с 2 или более — 24 (IQR 12–36) мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Настоящее открытое проспективное исследование, выполненное в Российской Федерации, представляет данные, подтверждающие эффективность и безопасность первого курса терапии этанерцептом у детей с ЮИА без активных системных проявлений. Исследование было проведено на крупнейшей в РФ группе больных с ЮИА, получавших этанерцепт, с соблюдением принципов надлежащей клинической практики.

Результаты исследования показали, что через 12 мес терапии этанерцептом улучшение по критерию АКР_{педи} 30 не было зарегистрировано только у 18 (9,1%) пациентов, в то время как улучшение по критерию АКР_{педи} 90 достигнуто у 135 (68,5%), а стадия неактивной болезни/ремиссия по критериям С. Wallace — у 132 (67,0%) больных. В нашем исследовании сделана попытка определить предикторы ответа на этанерцепт у пациентов с ЮИА без системных проявлений. Высокая эффективность лечения этанерцептом (в 45,7% случаев) была связана с меньшим числом применявшихся БМАП (за исключением метотрексата), используемых до начала лечения этанерцептом, и низким показателем СРБ в начале исследования. Низкая эффективность этанерцепта (примерно у 1/4 пациентов) была связана с большей продолжительностью заболевания перед назначением препарата.

Обсуждение результатов исследования

Результаты различных исследований показывают, что некоторые демографические показатели, такие как возраст начала лечения [10, 18], возраст при развитии ЮИА [10, 16] и длительность заболевания [10, 15], могут быть прогностическими факторами ответа на лечение этанерцептом. В нашем исследовании из перечисленных трех показателей только продолжительность заболевания имела значение как важный параметр: при большей продолжительности ЮИА перед началом терапии этанерцептом регистрировался худший ответ на лечение.

В нашем исследовании было установлено, что самый лучший ответ через 12 мес лечения этанерцептом наблюдался у пациентов с персистирующим олигоартритом: высокая эффективность препарата зарегистрирована у 65,5% больных; хуже ответ был у пациентов с энтезитным артритом (36%) и с РФ-негативным полиартритом (23,4%). Так как эффективность препарата отличалась у пациентов с различными вариантами ЮИА, это позволило нам предположить связь между диагнозом и ответом на лечение. Тем не менее ни один из диагнозов не был значимым предиктором плохого или хорошего ответа на этанерцепт.

В различных исследованиях также предпринимались попытки оценить влияние предыдущего лечения нестероидными противовоспалительными средствами,

глюкокортикостероидами (системные или внутрисуставные), метотрексатом и другими иммунодепрессантами на эффективность лечения этанерцептом [10]. В нашем исследовании показано, что высокая эффективность этанерцепта зарегистрирована у пациентов, у которых до назначения препарата применялось небольшое число БМАП (за исключением метотрексата). Из лабораторных показателей значимым предиктором высокого ответа на этанерцепт оказался низкий уровень СРБ перед включением в исследование.

Общее время наблюдения за пациентами составило 357,5 человеко-лет. За это время показатель возникших серьезных нежелательных явлений составил 0,059 на пациента в год, что сопоставимо с данными других крупных исследований и регистров: 0,029 — в голландском национальном регистре [19], 0,02 — в немецком регистре [20], 0,12 — в открытом расширенном рандомизированном контролируемом исследовании [21]. Среди наиболее часто возникающих серьезных нежелательных явлений отмечались увеит *de novo* (у 8), кожные аллергические реакции (у 4), гепатотоксичность (у 2), инфекции ЛОР-органов (у 2). Наиболее частыми несерьезными нежелательными явлениями были инфекции верхних дыхательных путей (у 28), пневмония (у 10), положительный тест на туберкулиновую пробу (у 6) и нейтропения (у 4). В общей сложности 52 из 198 пациентов прекратили лечение этанерцептом в течение долгосрочного наблюдения (от 3 мес до 4,5 лет), из них 19 (9,6%) — в связи с возникновением нежелательных явлений (включая развитие увеита *de novo*), после того как медиана периода лечения составила 12,0 мес (диапазон 0–36,0).

Проведенное в Российской Федерации исследование включало самую многочисленную когорту пациентов с ЮИА, применявшую этанерцепт. Результаты исследования подтвердили высокую эффективность и безопасность препарата у больных с ЮИА без системных проявлений. В общей когорте у 45,7% детей зарегистрирована высокая эффективность (улучшение по критерию АКР_{педи} 90 и стадия неактивной болезни/ремиссия) при низком уровне побочных явлений (0,059 на пациента в год). В нашем исследовании более высокий ответ на этанерцепт достигнут у больных на ранней стадии заболевания (при продолжительности 1,4–2 года), что может указывать на «окно возможностей», когда использование этанерцепта оказывается наиболее эффективным.

Ограничения исследования

Тем не менее данное исследование имеет некоторые ограничения. Несмотря на перспективную конструкцию, в исследовании не было контрольной группы. Таким образом, мы не смогли оценить выявленные предикторы как прогностические маркеры и не смогли оценить, было бы другое лечение в группе с низким ответом более эффективным по сравнению с применением этанерцепта. В нашем исследовании не рассматривались иммунологические и генетические параметры как предикторы

ответа на лечение. В текущем исследовании полноценные данные за 3,5 года наблюдения были получены только у 10% пациентов, что исключало анализ факторов, связанных с долгосрочной устойчивостью ответа на терапию этанерцептом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, этанерцепт является эффективным и безопасным препаратом, который через 12 мес лечения обеспечивает улучшение по критерию АКР_{педи} 90 и достижение стадии неактивной болезни/ремиссии у 45,7% детей с ЮИА без системных проявлений. Однако, по предварительным данным, служить предикторами высокого ответа на терапию могут лишь немногие клинические и анамнестические показатели, к которым можно отнести более короткую продолжительность заболевания, меньшее число БМАП (за исключением метотрексата) и низкий показатель СРБ до начала терапии этанерцептом. Полученные результаты показывают, что применение этанерцепта может быть значительно более эффективным в группе пациентов с такой комбинацией исходных параметров.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Это исследование не было бы возможным без сотрудничества с многочисленными российскими детскими ревматологами, пациентами и их родителями.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет средств бюджетного финансирования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева получила гранты на исследования от компаний Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

Т. М. Бзарова получила гранты на исследования от компаний Pfizer, Roche.

С. И. Валиева получила исследовательские гранты от компаний Roche, Bristol-Myers Squibb.

Р. В. Денисова получила гранты на исследования от компаний Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

Т. В. Слепцова получила исследовательские гранты от компаний Centocor, Novartis.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы принимали участие в подготовке статьи или пересмотре ее интеллектуального содержания, все авторы поддержали окончательный вариант, одобренный к публикации. Профессор Е. И. Алексеева имела полный доступ ко всем данным исследования и берет на себя ответственность за целостность и точность анализа данных.

ORCID

Е. И. Алексеева <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

Т. В. Слепцова <http://orcid.org/0000-0003-2827-3812>

Р. В. Денисова <http://orcid.org/0000-0002-1317-9914>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(7):929–36. doi: 10.1002/acr.20497.
- Brewer EJ, Bass J, Baum J, et al. Current proposed revision of JRA criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of the Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum*. 1977;20(Suppl):195–199.
- Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban 1997. *J Rheumatol*. 1998;25:1991–1994.
- Woo P, Wedderburn LR. Juvenile chronic arthritis. *Lancet*. 1998;351:969–973.
- Overall incidence in children in Russia (under age of 14 years) in 2014.
- Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(9):1163–72. doi: 10.1007/s10067-011-1720-7.
- Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):1093–101. doi: 10.1002/art.10885.
- Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2499–512. doi: 10.1002/art.38092.
- van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM. Early predictors of prognosis in juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1996–2005. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205265.
- Otten MH, Prince FH, Armbrust W, et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2011;306(21):2340–7. doi: 10.1001/jama.2011.1671.
- Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465–82. doi: 10.1002/acr.20460.
- Southwood TR, Foster HE, Davidson JE, et al. British Society for Adolescent and Paediatric Rheumatology Biologics and New Drugs Register. Duration of etanercept treatment and reasons for discontinuation in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):189–95. doi: 10.1093/rheumatology/keq308.
- Romano M, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Drug survival and reasons for discontinuation of the first course of biological therapy in 301 juvenile idiopathic arthritis patients. *Reumatismo*. 2014;65(6):278–85. doi: 10.4081/reumatismo.2013.682.
- Esbjornsson AC, Aalto K, Brostrom EW, et al. Nordic Study Group of Paediatric Rheumatology (NoSPeR). Ankle arthritis predicts polyarticular disease course and unfavourable outcome in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5):751–7.
- Kearsley-Fleet L, Davies R, Lunt M, et al. Factors associated with improvement in disease activity following initiation of etanercept in children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):840–7. doi: 10.1093/rheumatology/kev434.
- Solari N, Palmisani E, Consolaro A, et al. Factors associated with achievement of inactive disease in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol*. 2013;40(2):192–200. doi: 10.3899/jrheum.120842.
- Consolaro A, Braccioli G, Ruperto N, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organization. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2366–74. doi: 10.1002/art.34373.
- Geikowski T, Becker I, Horneff G. German BIKER Registry Collaborative Study Group. Predictors of response to etanercept in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(7):1245–9. doi: 10.1093/rheumatology/ket490.
- Prince FH, Twilt M, ten Cate R, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):635–41. doi: 10.1136/ard.2007.087411.
- Papsdorf V, Horneff G. Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):214–21. doi: 10.1093/rheumatology/keq292.
- Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(9):2794–804. doi: 10.1002/art.24777.

Из истории медицины



Василий Парменович Образцов

В.П. Образцов — профессор Киевского университета (1849–1920) — первый врач в мире, который разработал методику диагностирования органов брюшной полости не ножом, а методом глубокой скользящей пальпации (1887); его заслугой является и метод выстукивания грудной клетки

непосредственно одним пальцем (1910). Образцов был талантливым диагностом, и о нем говорили, что если бы он больше ничего не сделал, кроме разработки метода глубокой пальпации, то лишь благодаря этому вошел бы в историю медицины.

Тем не менее, так о Василии Парменовиче говорят сегодня. А тогда, в конце XIX столетия, его даже откровенно высмеивали. Метод диагностики Образцова вызвал скептические выступления в медицинской печати. Тогдашняя медицина утверждала, что прощупать желудок или кишечник невозможно и считала это выдумкой, которая граничит с шарлатанством. Один из киевских профессоров тогда заявил: «Ну, знаете, я думал, что Образцов чужак, а он совсем идиот. Говорит, что можно прощупать кишечник!» Однако диагноз, установленный Образцовым, почти всегда подтверждался при операции или разрезе.

Когда же был внедрен рентгеновский метод, который прижизненно подтверждал данные пальпации, метод Образцова был введен в общую клиническую практику. Сам Василий Парменович имел уникальную способность распознавать заболевания. Он впервые прижизненно диагностировал грыжу Трейца, одним из первых описал аппенди-

цит и его формы, а также определил энтериты как самостоятельную клиническую форму заболеваний. Когда же диагноз установить не удавалось, выдающийся терапевт, не стыдясь, говорил: «Не знаю, братцы».

В историю медицины Василий Образцов вошел не только как талантливый гастроэнтеролог, а и как диагност болезней сердца. Он вместе с учеником Стражеским впервые в мире диагностировал инфаркт миокарда и установил его причину (1910).

Это медицинское открытие начало новую эру в кардиологии. В 1915 г. была напечатана книга В.П. Образцова «К физическому исследованию шлунково-кишечного канала и сердца», которая стала чрезвычайно популярной в среде медиков и переиздавалась несколько раз.

Василий Образцов впервые в мире сказал слово «инфаркт» и объяснил его причину. Он описал тромбоз венечных артерий, который и служит причиной инфаркта миокарда.

Гениальность Василия Образцова была в том, что он ставил диагнозы интуитивно, на основе лишь своих знаний, умений и жалоб больного. Важно, чтобы эти качества врач не терял даже при современном техническом прорыве.

(по материалам интернет-ресурсов)