

ОГЛАВЛЕНИЕ

Бельдиев С. Н., Медведева И. В., Егорова И. В., Березина Е. И., Труфанова Г. Ю., Платонов Д. Ю. Безопасность прямых оральных антикоагулянтов у пациентов 75 лет и старше: комментарии к согласованному мнению российских экспертов	1
Виноградова А. Д., Демидова М. А. Проблема экономической доступности антикоагулянтов при амбулаторно-поликлиническом лечении пациентов с COVID-19	21
Гришин С. М. Особенности субъектного состава лиц, имеющих право на компенсацию морального вреда в случае причинения вреда жизни при оказании медицинской помощи	31
Асманова М. А., Лукьяненко Н. В. Оценка влияния клинических аспектов течения сочетанной патологии (ВИЧ-инфекция и туберкулез) на распространение микобактерий туберкулеза в очагах, как одного из основных факторов риска инфекции	40
Нурғалиева Ж. Ж., Данайбек Б. А., Шадиева Д. К., Зулқарнай Т. Б., Сарқужаева М. Б. Структура возбудителей инфекции мочевыводящих путей у детей ДГКБ №2, г. Алматы	48
Передельская Е. А., Сафьянова Т. В., Козлов Д. Ю., Кульшин А. В., Хворова Л. А. Эпидемиологическая и социально-экономическая оценка эффективности программы однократной вакцинации против ветряной оспы детей 6 лет на примере Алтайского края	54
Тимонин А. В., Широкоступ С. В., Лукьяненко Н. В. Оценка реализуемой стратегии обеспечения эпидемиологического контроля заболеваемости клещевым энцефалитом и риккетсиозом на территории Алтайского края в 2000-2019 гг.	68
Колгашкин А. Ю., Надеждин А. В., Тетенова Е. Ю., Вдовин А. С., Юсупов А. А., Сборникова Е. А., Алексеюк В. В., Андрюшин Д. А., Барсукова А. А., Дереш С. В., Зайцева А. В., Зверков П. П., Надеждин С. А., Ненашева А. С., Сивцов И. Г., Соболев С. С. Связь между потреблением каннабиса и психозами – современный взгляд на проблему. Повестовательный обзор литературы	76

Журнал «Медицина»

бесплатное рецензируемое научное интернет-издание
с открытым доступом

№ 4, 2021

Главный редактор

Данишевский К. Д. д.м.н., профессор

Редколлегия

Андрусенко А. А. к.м.н.

Атун Р. профессор, д-р MBBS MBA DIC FRCGP FFPN FRCP (США)

Барях Е. А. д.м.н.

Бобров А. Е. д.м.н.

Васильченко М. И. д.м.н.

Винонен М. MD PhD (Финляндия)

Власов В. В. д.м.н.

Гржибовский А. профессор MD MPhil Dr.Med (Норвегия)

Застрожин М. С. д.м.н.

Зубова Е. Ю. д.м.н.

МакКи М. профессор CBE MD DSc FMedSci (Великобритания)

Михайлов С. MChB; MRN; MSc (Великобритания)

Мокина Н. А. д.м.н., профессор

Мыльников А. Г. д.м.н.

Немцов А. В. д.м.н., профессор

Пережогин Л. О. д.м.н.

Переходов С. Н. д.м.н.

Петухов А. Е. к.фарм.н.

Плавинский С. Л. д.м.н., профессор

Платонов Д. Ю. д.м.н.

Родионов А. А. к.м.н.

Савчук С. А. д.х.н.

Тетенова Е. Ю. к.м.н.

Тульчинский Т. Г. MD MRN (Израиль)

Шабашов А. Е. к.м.н.

Шамов С. А. д.м.н.

Шахмарданов М. З. д.м.н., профессор

Ответственный секретарь редакции

Колгашкин А. Ю.

Председатель Редакционного совета

Стародубов В. И. академик РАН

Редакционный совет

Антонов Н. С. д.м.н., профессор

Белобородов В. Б. д.м.н., профессор

Бондарь И. В. д.м.н.

Боярский С. Г. к.м.н.

Брюн Е. А. д.м.н., профессор

Виноградов Н. А. д.м.н.

Газизова И. Р. д.м.н.

Гаспаришвили А. Т. к.философ.н.

Кошкина Е. А. д.м.н., профессор

Крупницкий Е. М. д.м.н., профессор

Лоскутов И. А. д.м.н.

Никифоров В. В. д.м.н.

Новиков Г. А. д.м.н.

Петров С. Ю. д.м.н.

Прокофьева В. И. д.фарм.н., профессор

Раменская Г. В. д.фарм.н., профессор

Садчикова Н. П. д.фарм.н., профессор

Сахарова Г. М. д.м.н., профессор

Татищев С. Ф. доцент, Университет Южной Калифорнии

Фролов М. Ю. к.м.н.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС77-52280 от 25 декабря 2012 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Адрес издания в сети Интернет: fsmj.ru

© Журнал «Медицина», 2021

Безопасность прямых оральных антикоагулянтов у пациентов 75 лет и старше: комментарии к согласованному мнению российских экспертов

Бельдиев С. Н.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Медведева И. В.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Егорова И. В.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Березина Е. И.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Труфанова Г. Ю.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Платонов Д. Ю.

д.м.н., заведующий, кафедра терапии и кардиологии

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России

Автор для корреспонденции: Бельдиев Сергей Николаевич; **e-mail:** sbeldiev@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В согласованном мнении российских экспертов «Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте» (2021) избирательно и недостаточно корректно изложены данные о безопасности прямых оральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48. Вследствие этого создается впечатление, что у пациентов в возрасте 75 лет и старше наименьшую безопасность по сравнению с варфарином продемонстрировал дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день. В настоящей работе представлены уточненные и дополненные данные РКИ ROCKET AF, свидетельствующие о том, что по сравнению с варфарином у пациентов ≥ 75 лет ривароксабан продемонстрировал не лучший профиль безопасности, чем дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день в РКИ RE-LY.

Ключевые слова: дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, пожилые

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-4-1-20

Для цитирования: Бельдиев С. Н., Медведева И. В., Егорова И. В., Березина Е. И., Труфанова Г. Ю., Платонов Д. Ю. Безопасность прямых оральных антикоагулянтов у пациентов 75 лет и старше: комментарии к согласованному мнению российских экспертов. *Медицина* 2021; 9(4): 1-20.

Введение

В 2018 г. опубликован согласительный документ российских экспертов, посвященный ведению пожилых больных хронической сердечной недостаточностью, в том числе в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП), в котором прямой оральным антикоагулянт (ПОАК) дабигатран включен в перечень лекарственных средств, нежелательных для использования у пациентов пожилого возраста (рис. 1) [1]. Основание для этого («повышенный риск кровотечений по сравнению с варфарином у пациентов >75 лет» [1]) сформулировано недостаточно корректно, поскольку в нем не уточняется, что речь идет о больших желудочно-кишечных кровотечениях (ЖКК) [2].

Рис. 1. Фрагмент согласительного документа 2018 г. [1]

Приложение 6. Выдержки из критериев Beers (рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2015 года): лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста [97]				
Лекарственные средства	Обоснование	Рекомендации по использованию	Качество доказательств	Сила рекомендаций
Дабигатран	Повышенный риск кровотечений по сравнению с варфарином у пациентов >75 лет; недостаточно доказательств эффективности и безопасности у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин	С осторожностью у пациентов 75 лет и старше или с клиренсом креатинина <30 мл/мин	Среднее	Слабые

Другие ПОАК, имеющие не меньшие основания для включения в перечень (ривароксабан, эдоксабан в дозе 60 мг 1 раз в день, р/д), в него не вошли. Причиной недостаточно корректной формулировки и избирательного отношения экспертов к дабигатрану стало использование при подготовке документа вторичного литературного источника вместо оригинальных публикаций с результатами рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48, в которых у пациентов с ФП в качестве альтернативы варфарину изучались соответственно дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан [2,3].

В 2021 г. опубликовано согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии «Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте» [4]. В разделе, посвященном применению ПОАК для профилактики инсульта и системных эмболий (СЭ) у пациентов с ФП, представлены результаты четырех перечисленных РКИ, в том числе в зависимости от возраста участников, на этот раз – со ссылками на оригинальные публикации [5-12]. Рассмотрим, насколько полно и корректно изложены в документе результаты, полученные в возрастных подгруппах ≥75 лет.

Первичные и вторичные конечные точки

Напомним, что в соответствии с принципами доказательной медицины (ДМ), приоритетная роль в оценке результатов РКИ отводится первичным конечным точкам [13,14]. Первичными конечными точками эффективности во всех четырех исследованиях были инсульт/СЭ, тогда как первичные конечные точки безопасности различались: в РКИ RE-LY, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48 – большое кровотечение (major bleeding), в РКИ ROCKET AF – большое или клинически значимое малое кровотечение (major or clinically relevant nonmajor bleeding) [5-8]. Следует отметить, что прилагательное «nonmajor» дословно может быть переведено как «небольшое». В настоящей работе использован такой же вариант перевода, как в согласительном документе – «малое».

При сравнении приведенных в документе сведений об эффективности и безопасности ПОАК у лиц ≥ 75 лет (табл. 1[4]) с результатами РКИ RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48, представленными в зарубежной литературе (табл. 2 [9-12,15]), обращает внимание следующее.

Таблица 1. Сведения об эффективности и безопасности ПОАК у пациентов ≥ 75 лет в РКИ RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48, приведенные в согласительном документе 2021 г. [4]

<p>Дабигатран: «Анализ подгрупп у пациентов в возрасте ≥ 75 лет показал, что по сравнению с варфарином дабигатран в дозе 150 мг снижал риск инсульта/СЭ на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,49-0,90) и внутричерепного кровотечения на 58% (ОР 0,42; 95% ДИ 0,25-0,70), но при этом увеличивал риск большого внечерепного кровотечения на 39% (ОР 1,39; 95% ДИ 1,13-1,70) и большого ЖКК на 79% (ОР 1,79; 95% ДИ 1,35-2,37). Дабигатран в дозе 110 мг снижал риск внутричерепного кровотечения на 63% (ОР 0,37; 95% ДИ 0,21-0,64), но увеличивал риск большого ЖКК на 39% (ОР 1,39; 95% ДИ 1,03-1,98) при схожем с варфарином риске инсульта/СЭ и большого кровотечения». Ссылка на [9].</p>
<p>Ривароксабан: «В подгруппе больных в возрасте ≥ 75 лет ривароксабан продемонстрировал тенденцию к снижению риска инсульта/СЭ на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,63-1,02) по сравнению с варфарином. У больных < 75 лет ОР инсульта/СЭ составил 0,95 (95% ДИ 0,76-1,19) (р для взаимодействия =0,31). Риск большого или клинически значимого малого кровотечения также оказался схожим у пациентов в возрасте < 75 лет (ОР 0,96; 95% ДИ 0,78-1,19) и ≥ 75 лет (ОР 1,11; 95% ДИ 0,92-1,34) (р для взаимодействия =0,34) и был сопоставим с таковым в группе варфарина». Ссылка на [10].</p>
<p>Апиксабан: «В подгруппе пациентов старше 75 лет терапия апиксабаном снижала риск инсульта/СЭ на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,53-0,95), большого кровотечения – на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,52-0,79), внутричерепного кровотечения – на 66% (ОР 0,34; 95% ДИ 0,20-0,57), любого кровотечения – на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,65-0,78)». Ссылка на [11].</p>
<p>Эдоксабан: «У пациентов в возрасте ≥ 75 лет обе дозы эдоксабана не имели преимуществ перед варфарином в отношении профилактики инсульта/СЭ (ОР 0,83; 95% ДИ 0,66-1,04 для эдоксабана 60 мг; ОР 1,12; 95% ДИ 0,91-1,37 для эдоксабана 30 мг). Риск большого кровотечения у пациентов, принимавших эдоксабан в дозах 60 и 30 мг, был ниже, чем в группе варфарина... (ОР 0,83; 95% ДИ 0,70-0,99 для эдоксабана 60 мг; ОР 0,47; 95% ДИ 0,38-0,58 для эдоксабана 30 мг)». Ссылка на [12].</p>

Таблица 2. Относительный риск неблагоприятных событий у пациентов ≥ 75 лет при приеме ПОАК по сравнению с варфарином в РКИ RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48 [9-12, 15]

РКИ ПОАК (доза, мг×р/д)	Относительный риск (95% доверительный интервал)			
	Инсульт/СЭ	Большие кровотечения		
		все	внутричерепные	желудочно-кишечные
RE-LY				
дабигатран (150×2)	0,67 (0,49-0,90)	1,18 (0,98-1,42)	0,42 (0,25-0,70)	1,79 (1,35-2,37)
дабигатран (110×2)	0,88 (0,66-1,17)	1,01 (0,83-1,23)	0,37 (0,21-0,64)	1,39 (1,03-1,98)
ROCKET AF				
ривароксабан	0,80 (0,63-1,02)	1,13 (1,02-1,25)*	0,80 (0,50-1,28)	1,69 (1,19-2,39)
		1,11 (0,92-1,34)		
ARISTOTLE				
апиксабан	0,71 (0,53-0,95)	0,64 (0,52-0,79)	0,34 (0,20-0,57)	0,99 (0,69-1,42)
ENGAGE AF-TIMI 48				
эдоксабан (60×1)	0,83 (0,67-1,04)	0,83 (0,70-0,99)	0,40 (0,26-0,62)	1,32 (1,01-1,72)
эдоксабан (30×1)	1,12 (0,91-1,37)	0,47 (0,38-0,58)	0,31 (0,19-0,49)	0,72 (0,53-0,98)

Знаком «*» помечен риск большого или клинически значимого малого кровотечения. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия между ПОАК и варфарином. На сером фоне – показатели, сведения о которых отсутствуют в согласительном документе 2021 г.

1. Показатели первичной конечной точки эффективности приведены в документе для всех четырех ПОАК, включая стандартные и сниженные дозы дабигатрана (150 и 110 мг 2 р/д) и эдоксабана (60 и 30 мг 1 р/д). Вместе с тем, сведения о первичной конечной точке безопасности представлены для всех ПОАК, за исключением дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/д (табл. 1). Поэтому при ознакомлении с описанием дабигатрана читатель остается в неведении о том, что в РКИ RE-LY у пациентов ≥ 75 лет препарат в дозе 150 мг 2 р/д не уступил по безопасности варфарину, хотя и продемонстрировал тенденцию к повышению риска большого кровотечения на 18%: относительный риск (ОР) 1,18; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,98-1,42 (табл. 2).

2. Сведения о вторичных конечных точках безопасности – внутричерепном кровотечении и большом ЖКК – тоже представлены в документе избирательно. Показатели риска внутричерепного кровотечения приведены только для обеих доз дабигатрана и для апиксабана (табл. 1). Поэтому остается скрытым тот факт, что в возрастных подгруппах ≥ 75 лет обе дозы эдоксабана тоже продемонстрировали более чем двукратное снижение риска внутричерепного кровотечения по сравнению с варфарином, тогда как ривароксабан не показал статистически значимых преимуществ перед варфарином – отмечалась лишь тенденция к снижению риска на 20%: ОР 0,80, 95% ДИ 0,50-1,28 (табл. 2). Показатели риска большого ЖКК приведены только для обеих доз дабигатрана (табл. 1). Поэтому остается скрытым то, что по сравнению с варфарином в возрастных подгруппах ≥ 75 лет эдоксабан в дозе 60 мг 1 р/д повышал риск большого ЖКК почти в такой же степени как дабигатран в дозе 110 мг 2 р/д, а ривароксабан – почти в такой же степени как дабигатран в дозе 150 мг 2 р/д (табл. 2).

3. В описании результатов РКИ ROCKET AF в зависимости от возраста участников название первичной конечной точки безопасности указано верно – большое или клинически

значимое малое кровотечение (табл. 1). Однако приведенные в документе показатели – ОР 1,11 и 95% ДИ 0,92-1,34 (табл. 1) – это показатели риска большого кровотечения (табл. 2), то есть одной из вторичных конечных точек безопасности. Поэтому при прочтении описания создается ошибочное впечатление, что в РКИ ROCKET AF у пациентов ≥ 75 лет ривароксабан вызывал большие или клинически значимые малые кровотечения не чаще, чем варфарин, тогда как в действительности он уступил последнему по риску развития неблагоприятных событий первичной конечной точки безопасности: ОР 1,13; 95% ДИ 1,02-1,25 (табл. 2).

Как видим, в согласительном документе 2021 г., в отличие от согласительного документа 2018 г. (рис. 1), нет прямых указаний на то, что дабигатран относится к лекарственным средствам, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста. Однако избирательное и отчасти ошибочное описание результатов РКИ может подтолкнуть читателей к выводу о том, что по сравнению с варфарином у пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет наименее безопасным из четырех ПОАК является дабигатран, особенно в дозе 150 мг 2 р/д. В предыдущих работах мы уже приводили примеры того, как выборочное и/или недостаточно корректное описание результатов исследований способствует формированию у читателей искаженных представлений о преимуществах одного ПОАК перед другим и, в частности, ривароксабана перед дабигатраном [16,17].

Каковы возможные причины недостаточно корректного и недостаточно подробного (по сравнению с дабигатраном) описания ривароксабана в согласительном документе 2021 года?

Вторичные литературные источники

Описание результатов РКИ ROCKET AF, полученных у пациентов < 75 лет и ≥ 75 лет, подкреплено в документе ссылкой на работу J.L. Halperin и соавт. (2014) [10]. При поиске в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU среди отечественных публикаций, содержащих ссылки на данную работу, мы обнаружили две статьи, в которых допущена такая же ошибка, как в согласительном документе 2021 г. – показатели риска большого кровотечения приписаны первичной конечной точке безопасности:

«В отличие от исследования RE-LY, в ROCKET AF в качестве первичной конечной точки безопасности оценивали риск большого или клинически значимого малого кровотечения, который не зависел от возраста. Так, у пациентов до 75 лет лечение ривароксабаном сопровождалось таким же риском большого или клинически значимого малого кровотечения (ОР: 0,96; 95% ДИ: 0,78-1,19), как и терапия варфарином, а у пациентов старше 75 лет обнаружили тенденцию к повышению риска (ОР: 1,11; 95 % ДИ: 0,92-1,34)» [18].

«В отличие от исследования RE-LY, в ROCKET-AF в качестве первичной конечной точки безопасности оценивали риск большого или клинически значимого малого кровотечения, который не зависел от возраста. Так, ОР большого или клинически значимого малого кровотечения составил 0,96 (95% ДИ 0,78-1,19) у пациентов <75 лет и 1,11 (95% ДИ 0,92-1,34) у пациентов старше 75 лет (р для взаимодействия = 0,34) по сравнению с варфарином» [19].

Статьи опубликованы в 2018 г. [18] и в 2019 г. [19], а в согласительном документе 2021 г. их авторы указаны первыми в списке разработчиков [4].

Таким образом, в документе воспроизведена допущенная ранее ошибка, поэтому можно предполагать, что включенное в него описание результатов РКИ ROCKET AF в зависимости от возраста пациентов, хотя и сопровождается ссылкой на первоисточник – работу J.L. Halperin и соавт. (2014) [10], подготовлено на основе авторских материалов более позднего времени, то есть на основе вторичных литературных источников. Вместе с тем, сам первоисточник имеет ряд особенностей, которыми может объясняться допущенная отечественными авторами ошибка, а также то, почему в согласительном документе сведения о ривароксабане представлены менее подробно, чем о дабигатране.

Первоисточник: отступление от принципов ДМ

Работа J.L. Halperin и соавт. – это субанализ данных РКИ ROCKET AF, основные результаты которого опубликованы в 2011 г. [6]. В том же году и в последующие годы выполнен еще ряд субанализов, в которых данные РКИ ROCKET AF проанализированы в зависимости от наличия/отсутствия почечной недостаточности (2011), инсульта в анамнезе (2012), сердечной недостаточности (2013), заболевания периферических артерий (2014), сахарного диабета (2015), а также в зависимости от расовой принадлежности (2014) [20-25]. И в основной работе 2011 г., и в перечисленных субанализах сведения о первичной конечной точке безопасности приведены как в полном тексте (full text), так и в предваряющем его резюме (abstract). При этом содержащиеся в них выводы о безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином опираются в первую очередь на показатели первичной конечной точки [6,20-25].

Опубликованная в те же годы работа J.L. Halperin и соавт. – исключение из общего правила. В полном тексте в разделе «Результаты» (Results) показатели первичной конечной точки безопасности (primary safety end point) приведены в таблице (рис. 2) и сопровождаются соответствующим комментарием:

«Пожилые пациенты, рандомизированные к приему ривароксабана, имели более высокие показатели комбинированной конечной точки большого или клинически значимого малого кровотечения, чем пациенты, принимавшие варфарин, тогда как среди более молодых пациентов различий в частоте кровотечений между

группами лечения не было (p для взаимодействия =0,009)». В оригинале: «Older patients randomized to rivaroxaban had higher rates of the combined end point of major or clinically relevant nonmajor bleeding, than those assigned to warfarin, whereas there was no difference by treatment in rates of bleeding among younger patients (interaction $P=0.009$)» [10].

Рис. 2. Таблица с данными о безопасности ривароксана по сравнению с варфарином из работы J.L. Halperin и соавт. (2014) [10]

Clinical End Point	Age ≥ 75 y			Age < 75 y			Interaction P Value
	Rivaroxaban (n=3111)*	Warfarin (n=3104)*	HR (95% CI) Rivaroxaban vs Warfarin	Rivaroxaban (n=4000)*	Warfarin (n=4021)*	HR (95% CI) Rivaroxaban vs Warfarin	
Primary safety end point	19.83	17.55	1.13 (1.02–1.25)	11.58	12.43	0.93 (0.84–1.04)	0.0090
Major bleeding	4.86	4.40	1.11 (0.92–1.34)	2.69	2.79	0.96 (0.78–1.19)	0.3357
Hemoglobin drop	3.85	2.98	1.29 (1.03–1.61)	1.99	1.75	1.14 (0.88–1.46)	0.4522
Transfusion	2.28	1.86	1.23 (0.93–1.64)	1.19	0.94	1.27 (0.91–1.77)	0.8978
Clinical organ	1.07	1.42	0.75 (0.52–1.08)	0.63	1.00	0.63 (0.43–0.93)	0.5281
Fatal bleeding	0.28	0.61	0.45 (0.23–0.87)	0.22	0.39	0.55 (0.29–1.05)	0.6839
Intracranial hemorrhage	0.66	0.83	0.80 (0.50–1.28)	0.37	0.68	0.54 (0.33–0.89)	0.2654

CI indicates confidence interval; and HR, hazard ratio.
*Event rates per 100 patient-years of follow-up.

Однако в заключительной части полного текста вывод о том, что безопасность ривароксана по сравнению с варфарином зависела от возраста, отсутствует.

В резюме работы сведения о первичной конечной точке безопасности не приведены вовсе (рис. 3) [10]. В него включены только сведения о вторичных показателях безопасности – большом кровотечении (major bleeding), геморрагическом инсульте (hemorrhagic stroke) – и на их основе сделан вывод о том, что безопасность ривароксана по сравнению с варфарином «не различалась с возрастом» (safety of rivaroxaban relative to warfarin did not differ with age; рис. 3) [10].

Рис. 3. Фрагмент резюме работы J.L. Halperin et al. (2014) [10]

Methods and Results—There were 6229 patients (44%) aged ≥ 75 years with atrial fibrillation and ≥ 2 stroke risk factors randomized to warfarin (target international normalized ratio=2.0–3.0) or rivaroxaban (20 mg daily; 15 mg if creatinine clearance < 50 mL/min), double blind. The primary end point was stroke and systemic embolism by intention to treat. Over 10866 patient-years, older participants had more primary events (2.57% versus 2.05%/100 patient-years; $P=0.0068$) and major bleeding (4.63% versus 2.74%/100 patient-years; $P<0.0001$). Stroke/systemic embolism rates were consistent among older (2.29% rivaroxaban versus 2.85% warfarin per 100 patient-years; hazard ratio=0.80; 95% confidence interval, 0.63–1.02) and younger patients (2.00% versus 2.10%/100 patient-years; hazard ratio=0.95; 95% confidence interval, 0.76–1.19; interaction $P=0.313$), as were major bleeding rates (≥ 75 years: 4.86% rivaroxaban versus 4.40% warfarin per 100 patient-years; hazard ratio=1.11; 95% confidence interval, 0.92–1.34; < 75 years: 2.69% versus 2.79%/100 patient-years; hazard ratio=0.96; 95% confidence interval, 0.78–1.19; interaction $P=0.336$). Hemorrhagic stroke rates were similar in both age groups; there was no interaction between age and rivaroxaban response.

Conclusions—Elderly patients had higher stroke and major bleeding rates than younger patients, but the efficacy and safety of rivaroxaban relative to warfarin did not differ with age, supporting rivaroxaban as an alternative for the elderly. (*Circulation*. 2014;130:138-146.)

Таким образом, в отличие от основной работы 2011 г. и других субанализов, в работе J.L. Halperin и соавт. резюме и вывод о безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином составлены с отступлением от принципов ДМ. Возможно, эта особенность и стала причиной того, что в двух отечественных статьях 2018-2019 гг. [18,19] и в согласительном документе 2021 г. одни показатели безопасности перепутаны с другими.

Первоисточник: искажение результатов РКИ RE-LY

В полном тексте в разделе «Обсуждение» (Discussion) J.L. Halperin и соавт. противопоставляют полученные результаты, свидетельствующие о том, что риск большого кровотечения при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином не зависел от возраста, результатам РКИ RE-LY, в котором, по выражению авторов, выявлено «значимое взаимодействие между лечением и возрастом для большого кровотечения» (significant interaction between treatment and age for major bleeding) [10]. Этот тезис J.L. Halperin и соавт. поясняют следующим образом:

«У лиц в возрасте ≥ 75 лет меньшая доза дабигатрана (110 мг 2 р/д) была ассоциирована с частотой большого кровотечения, аналогичной таковой у варфарина, тогда как более высокая доза (150 мг 2 р/д) была ассоциирована с более высоким риском большого кровотечения по сравнению с варфарином». В оригинале: «the lower dose (110 mg twice daily) was associated with a rate of major bleeding similar to that with warfarin, whereas the higher dose (150 mg twice daily) was associated with a greater risk of major bleeding compared with warfarin among those aged ≥ 75 years» [10].

Процитированный фрагмент «Обсуждения», на наш взгляд, является ключевым для понимания того, почему J.L. Halperin и соавт. не внесли в резюме сведения о первичной конечной точке безопасности и сделали вывод, что «безопасность ривароксабана по сравнению с варфарином не различалась с возрастом» [10]. Если бы резюме было составлено в полном соответствии с принципами ДМ, то с учетом показателей риска большого или клинически значимого малого кровотечения в возрастных подгруппах < 75 лет и ≥ 75 лет (рис. 2) авторам пришлось бы констатировать, что безопасность ривароксабана по сравнению с варфарином снижалась с возрастом. И в этом случае противопоставление результатов двух исследований в разделе «Обсуждение» противоречило бы выводу, приведенному в резюме.

Примечательно, что, говоря о «более высоком риске» (*greater risk*) большого кровотечения у пациентов ≥ 75 лет, принимавших дабигатран в дозе 150 мг 2 р/д по сравнению с принимавшими варфарин, J.L. Halperin и соавт. искажают результаты РКИ RE-LY. В работе J.W. Eikelboom и соавт., ссылкой на которую завершается процитированный фрагмент, действительно, продемонстрировано «значимое взаимодействие между

лечением и возрастом» (significant treatment-by-age interaction) [9]. Однако речь в ней идет о том, что дабигатран в дозе 110 мг 2 р/д вызывал большие кровотечения у пациентов <75 лет реже, чем варфарин (ОР 0,62; 95% ДИ 0,50-0,77), а у пациентов ≥75 лет – не чаще, чем варфарин (ОР 1,01; 95% ДИ 0,83-1,23); *p* для взаимодействия <0,001 [9]. Точно так же и дабигатран в дозе 150 мг 2 р/д вызывал большие кровотечения у пациентов <75 лет реже, чем варфарин (ОР 0,70; 95% ДИ 0,57-0,86), а у пациентов ≥75 лет – не чаще, чем варфарин (ОР 1,18; 95% ДИ 0,98-1,42); *p* для взаимодействия <0,001 [9].

Первоисточник: отсутствие показателей риска большого ЖКК

При сравнении работ J.W. Eikelboom и соавт. (2011) и J.L. Halperin и соавт. (2014) обращает внимание еще одна особенность. В работе J.W. Eikelboom и соавт. показатели большого ЖКК (gastrointestinal bleeding), в том числе ОР и 95% ДИ, представлены в общей таблице с основными показателями безопасности (рис. 4) [9]. В работе J.L. Halperin и соавт. в основной таблице с данными о безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином сведений о большом ЖКК нет (рис. 2) [10]. Они вынесены в отдельную таблицу (рис. 5), в которой не приведены ОР и 95% ДИ, а указаны только величины *p*, свидетельствующие о том, что в возрастных подгруппах ≥75 лет и <75 лет ривароксабан вызывал большие ЖКК статистически значимо чаще, чем варфарин [10].

Рис. 4. Таблица с данными о безопасности дабигатрана по сравнению с варфарином из работы J.W. Eikelboom и соавт. (2011) [9].

	Warfarin		Dabigatran 110 mg BID		Dabigatran 150 mg BID		Dabigatran 110 mg BID vs Warfarin (n=12 037)		Dabigatran 150 mg BID vs Warfarin (n=12 098)		Dabigatran 150 mg BID vs Dabigatran 110 mg BID (n=12 091)	
	n	%/y	n	%/y	n	%/y	RR	<i>P</i> *	RR	<i>P</i> *	RR	<i>P</i> *
Stroke/systemic embolism												
Age <75 y	101	1.43	96	1.32	65	0.90	0.93 (0.70–1.22)		0.63 (0.46–0.86)		0.68 (0.50–0.94)	
Age ≥75 y	101	2.14	87	1.89	69	1.43	0.88 (0.66–1.17)	0.81	0.67 (0.49–0.90)	0.81	0.76 (0.55–1.04)	0.65
Major bleeding												
Age <75 y	215	3.04	138	1.89	153	2.12	0.62 (0.50–0.77)		0.70 (0.57–0.86)		1.12 (0.89–1.41)	
Age ≥75 y	206	4.37	204	4.43	246	5.10	1.01 (0.83–1.23)	<0.001	1.18 (0.98–1.42)	<0.001	1.17 (0.97–1.40)	0.80
Intracranial bleeding												
Age <75 y	43	0.61	10	0.14	19	0.26	0.22 (0.11–0.45)		0.43 (0.25–0.74)		1.92 (0.89–4.13)	
Age ≥75 y	47	1.00	17	0.37	20	0.41	0.37 (0.21–0.64)	0.28	0.42 (0.25–0.70)	0.91	1.13 (0.59–2.15)	0.29
Extracranial bleeding												
Age <75 y	173	2.44	128	1.76	138	1.91	0.72 (0.57–0.90)		0.78 (0.63–0.98)		1.09 (0.86–1.39)	
Age ≥75 y	162	3.44	189	4.10	226	4.68	1.20 (0.97–1.48)	0.001	1.39 (1.13–1.70)	<0.001	1.15 (0.95–1.40)	0.72
Gastrointestinal bleeding												
Age <75 y	73	1.03	61	0.84	88	1.22	0.82 (0.58–1.15)		1.19 (0.87–1.63)		1.46 (1.06–2.03)	
Age ≥75 y	75	1.59	101	2.19	135	2.80	1.39 (1.03–1.98)	0.02	1.79 (1.35–2.37)	0.06	1.29 (0.99–1.66)	0.54
Nongastrointestinal extracranial bleeding												
Age <75 y	110	1.55	76	1.04	57	0.79	0.67 (0.50–0.90)		0.51 (0.37–0.70)		0.76 (0.54–1.07)	
Age ≥75 y	92	1.95	92	2.00	109	2.26	1.02 (0.76–1.36)	0.04	1.16 (0.88–1.53)	<0.001	1.14 (0.86–1.50)	0.07

n indicates number of patients; RR, relative risk.
**P* for interaction.

Рис. 5. Таблица с данными о кровотечениях при приеме ривароксабана и варфарина из работы J.L. Halperin и соавт. (2014) [10].

	Age ≥ 75 y			Age < 75 y		
	Rivaroxaban (n=3111)*	Warfarin (n=3104)*	P Value	Rivaroxaban (n=4000)*	Warfarin (n=4021)*	P Value
Gastrointestinal (upper, lower, and rectal)	2.81	1.66	0.0002	1.41	0.94	0.0136
Intracranial	0.66	0.83	0.3531	0.37	0.68	0.0156
Intraparenchymal	0.41	0.49	0.5565	0.28	0.50	0.0441
Nontraumatic	0.34	0.47	0.3437	0.26	0.48	0.0402
Traumatic	0.06	0.02	0.3348	0.02	0.02	0.9947
Intraventricular	0.19	0.36	0.1288	0.06	0.20	0.0422
Subdural hematoma	0.23	0.32	0.4347	0.05	0.18	0.0343
Subarachnoid	0.11	0.19	0.2972	0.03	0.08	0.2836
Epidural hematoma	0.00	0.02	...	0.00	0.00	...
Macroscopic hematuria	0.32	0.19	0.2213	0.17	0.18	0.8687
Bleeding associated with noncardiac surgery	0.26	0.36	0.3575	0.11	0.14	0.6408
Intraocular/retinal	0.17	0.25	0.3811	0.14	0.18	0.5432
Intra-articular	0.21	0.28	0.5495	0.09	0.12	0.6094
Epistaxis	0.11	0.23	0.2292	0.11	0.05	0.2100

*Event rates per 100 patient-years of follow-up.

Поэтому чтобы точно определить, во сколько раз ривароксабан повышал риск большого ЖКК у пациентов ≥ 75 лет, читатель должен проделать собственные расчеты ($2,81/1,66 = 1,69$ раза) либо выполнить поиск в иных литературных источниках. Так, значения ОР 1,69 и 95% ДИ 1,19-2,39, приведенные в настоящей работе (табл. 2), найдены нами в обзорной статье 2020 года, посвященной применению антикоагулянтов для профилактики инсульта при ФП у пожилых пациентов [15].

По-видимому, указанные различия между работами J.W. Eikelboom и соавт. (2011) и J.L. Halperin и соавт. (2014) и привели к тому, что в согласительном документе 2021 г. показатели риска большого ЖКК включены только в описание дабигатрана (табл. 1), хотя по сравнению с варфарином ривароксабан продемонстрировал почти такое же повышение риска, как и дабигатран в дозе 150 мг 2 р/д (табл. 2).

Повторный анализ данных РКИ ROCKET AF (2016)

Согласно результатам, полученным J.W. Eikelboom и соавт. (2011) и J.L. Halperin и соавт. (2014), в возрастных подгруппах ≥ 75 лет ни дабигатран в дозе 150 мг 2 р/д, ни ривароксабан не продемонстрировали статистически значимого повышения риска большого кровотечения по сравнению с варфарином (табл. 2) [9,10]. Однако тенденция к повышению риска оказалась несколько более выраженной у дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/д (ОР 1,18; 95% ДИ 0,98-1,42), чем у ривароксабана (ОР 1,11; 95% ДИ 0,92-1,34) [9,10]. Возможно, данное обстоятельство и привело к появлению в разделе «Обсуждение» работы J.L. Halperin и соавт. недостаточно корректного утверждения о том, что у

пациентов ≥ 75 лет более высокая доза дабигатрана (150 мг 2 р/д) была ассоциирована с более высоким риском большого кровотечения по сравнению с варфарином.

Уже после опубликования работы J.L. Halperin и соавт. стало известно, что в РКИ ROCKET AF для подбора доз варфарина использовались портативные коагулометры, занижавшие показатели международного нормализованного отношения (МНО) по сравнению с лабораторно определенными значениями [26]. По этой причине в группе варфарина часть пациентов получала препарат в избыточных дозах, и риск кровотечений при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином остался недооцененным [26]. С конца 2015 г. на страницах медицинских журналов (BMJ, NEJM и др.) развернулась дискуссия на тему, можно ли доверять результатам РКИ ROCKET AF [26-33]. В феврале 2016 г. эксперты EMA (European Medicines Agency) на основе повторного анализа данных РКИ ROCKET AF с поправкой на некорректное определение МНО пришли к заключению, что польза от применения ривароксабана по-прежнему перевешивает риск [34]. Однако это не остановило дискуссию. Точку в ней поставили эксперты FDA (Food and Drug Administration), которые пришли к такому же заключению в документе, размещенном на сайте организации в сентябре 2016 г. [35].

В основу заключения FDA положено несколько вариантов повторного анализа данных РКИ ROCKET AF, результаты двух из которых представлены ниже (рис. 6) [35]. Первый вариант анализа выполнен экспертами FDA, второй – экспертами компании Janssen, владеющей лицензией на продажу ривароксабана в США.

Согласно расчетам экспертов FDA, при корректном определении МНО и соответствующем подборе доз варфарина частота больших кровотечений в группе варфарина оказалась бы на 10% ниже, чем в исследовании (3,11 вместо 3,45 на 100 пациентов в год), а частота ишемических инсультов – на 20% выше (1,70 вместо 1,42 на 100 пациентов в год). При этом ОР большого кровотечения при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином составил бы 1,16, а не 1,04, тогда как ОР ишемического инсульта – 0,79, а не 0,94 (рис. 6; верхняя часть) [35].

Согласно расчетам экспертов компании Janssen, при корректном определении МНО и дозировании варфарина частота и риск неблагоприятных событий в меньшей степени отличались бы от тех, что были зарегистрированы в исследовании. Так, частота больших кровотечений в группе варфарина оказалась бы на 7% ниже (3,22 на 100 пациентов в год), а частота ишемических инсультов – на 11% выше (1,58 на 100 пациентов в год). Соответственно, ОР большого кровотечения при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином составил бы 1,12, а ОР ишемического инсульта – 0,85 (рис. 6; нижняя часть) [35].

Рис. 6. Таблицы с данными о безопасности и эффективности ривароксабана по сравнению с варфарином из документа FDA (2016) [35].

Outcome Event	ROCKET AF Trial Results†				Modified Results	
	Rivaroxaban ER	Warfarin ER	HR (95% CI)	RR	Modified warfarin ER	Modified RR
Major Bleeding	3.61	3.45	1.05 (0.91, 1.20)	1.04	3.11	1.16
Life Threatening or Fatal Bleeding	1.64	1.93	0.85 (0.70, 1.04)	0.85	1.74	0.94
Hemorrhagic Stroke	0.26	0.44	0.59 (0.37, 0.93)	0.59	0.40	0.65
Ischemic Stroke	1.34	1.42	0.94 (0.74, 1.17)	0.94	1.70	0.79

ER=Event rate (events per 100 patient-years); HR=Hazard Ratio; RR=Rate Ratio;
 † ROCKET trial results was on treatment (last dose plus 2 days) analysis in the safety population
 Note: The modified RR was calculated using the observed event rate for rivaroxaban and the modified ER for warfarin.

Endpoint	Riva Rate per 100 pt yr	Warfarin Rate per 100 pt yr	Hazard Ratio	95% CI	Adjusted Warfarin Rate per 100 pt yr*	Modified Hazard Ratio
Major bleeding	3.60	3.45	1.04	0.90, 1.20	3.22	1.12
Fatal bleeding	0.24	0.48	0.50	0.31, 0.79	0.42	0.57
Hemorrhagic stroke	0.26	0.44	0.59	0.37, 0.93	0.38	0.68
Ischemic stroke	1.34	1.42	0.94	0.75, 1.17	1.58	0.85
Primary efficacy endpoint	1.7	2.15	0.79	0.65, 0.95	2.23	0.76

*The adjustment reflected the median difference of 0.3 units for LAB INR minus POC INR that was observed in ROCKET.

Сведения о предполагаемом влиянии корректного определения МНО и дозирования варфарина на события первичной конечной точки эффективности (primary efficacy endpoint) представлены только в анализе, выполненном экспертами компании Janssen (рис. 6; нижняя часть). По их расчетам, частота инсульта/СЭ в группе варфарина оказалась бы на 3,7% выше, чем наблюдалась в исследовании (2,23 вместо 2,15 на 100 пациентов в год). При этом ОР инсульта/СЭ при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином составил бы 0,76, а не 0,79 [35]. Столь небольшие отличия рассчитанных экспертами показателей от показателей, зарегистрированных в исследовании, объясняются тем, что к событиям первичной конечной точки эффективности относятся не только ишемический инсульт и СЭ, но и геморрагический инсульт.

Применив поправки, предложенные в документе FDA, к показателям, приведенным в работе J.L. Halperin и соавт., получаем, что в возрастной подгруппе ≥ 75 лет при

корректном определении МНО и соответствующем подборе доз варфарина частота больших кровотечений при его приеме была бы не 4,40 на 100 человек в год (рис. 2, 3) [10], а на 7-10% меньше – 3,96-4,09 на 100 человек в год. И тогда с учетом того, что у пациентов ≥ 75 лет, получавших ривароксабан, частота больших кровотечений составляла 4,86 на 100 человек в год (рис. 2, 3 [10]), ОР большого кровотечения при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином оказался бы не 1,11, а 1,19-1,23 ($4,86/4,09 = 1,19$; $4,86/3,96 = 1,23$). Не исключено, что при ОР 1,23 или близких к нему величинах различия достигли бы уровня статистической значимости (95% ДИ для ОР 1,11 – 0,92-1,34, рис. 2, 3 [10]; поэтому можно ожидать, что при ОР 1,23 или близких к нему величинах нижняя граница 95%-го ДИ превысила бы единицу).

Не исключено также, что у пациентов в возрасте ≥ 75 лет при корректном определении МНО и соответствующем подборе доз варфарина было бы продемонстрировано статистически значимое снижение частоты событий первичной конечной точки эффективности при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином. Применяв поправку, предложенную экспертами компании Janssen, к показателям, приведенным в работе J.L. Halperin и соавт., получаем частоту инсульта/СЭ в подгруппе варфарина не 2,85 на 100 пациентов в год (рис. 3 [10]), а на 3,7% больше – 2,96 на 100 пациентов в год. При этом с учетом частоты инсульта/СЭ в подгруппе ривароксабана (2,29 на 100 пациентов в год; рис. 3) ОР при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином становится не 0,80, как выявлено в исследовании, а 0,77 ($2,29/2,96 = 0,77$). По-видимому, такое снижение ОР было бы достаточным, чтобы различия достигли уровня статистической значимости (95% ДИ для ОР 0,80 – 0,63-1,02, рис. 3; поэтому при уменьшении ОР на 0,03 можно ожидать, что верхняя граница 95%-го ДИ окажется ниже единицы).

Необходимо отметить, что показатели риска большого кровотечения и инсульта/СЭ у пациентов ≥ 75 лет, вычисленные нами с использованием поправок из документа FDA, следует рассматривать как ориентировочные. Во-первых, приведенные в документе FDA поправки относятся к результатам исследования в целом, и хотя возрастная подгруппа составляла почти половину (44%) участников РКИ ROCKET AF [10], перенос поправок на нее представляет собой некоторое допущение. Во-вторых, представленные в документе FDA результаты обоих вариантов повторного анализа относятся к так называемой «популяции безопасности», то есть участникам исследования, получившим предписанное лечение (safety population, on-treatment; рис. 6) [35]. В работе J.L. Halperin и соавт. показатели частоты и риска кровотечений тоже относятся к «популяции безопасности», тогда как показатели эффективности – к «популяции по намерению лечить» («intention-to-treat population»), то есть ко всем пациентам, рандомизированным к приему ривароксабана или варфарина, включая и тех, кто не принимал предписанный препарат [10]. Поэтому вычисленный на основе поправок ОР инсульта/СЭ в возрастной подгруппе ≥ 75 лет, скорее всего, менее точен, чем ОР большого кровотечения.

Как бы то ни было, не вызывает сомнений, что в подгруппе ≥ 75 лет, как и в исследовании в целом, относительный риск кровотечений при приеме ривароксабана, в том числе риск

большого кровотечения, остался несколько недооцененным вследствие использования для подбора доз варфарина заниженных значений МНО. И, следовательно, нет никаких оснований противопоставлять ривароксабан дабигатрану в дозе 150 мг 2 р/д, подчеркивая меньшую безопасность последнего по сравнению с варфарином у пациентов ≥ 75 лет, как это сделано в работе J.L. Halperin и соавт.

Заключение

В согласительном документе 2021 г., в отличие от документа 2018 г., не содержится прямых указаний на нежелательность использования дабигатрана у пациентов пожилого возраста. Однако результаты РКИ RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48 представлены в документе 2021 г. избирательно и недостаточно корректно, вследствие чего из четырех ПОАК наименее безопасным, по сравнению с варфарином, для пациентов 75 лет и старше выглядит дабигатран в дозе 150 мг 2 р/д. В связи с этим при использовании документа в практической работе и/или в образовательных целях необходимо учитывать, что по сравнению с варфарином у пациентов ≥ 75 лет ривароксабан в РКИ ROCKET AF продемонстрировал не бóльшую безопасность, чем дабигатран в дозе 150 мг 2 р/д в РКИ RE-LY.

Литература

1. Орлова Я.А., Ткачёва О.Н., Арутюнов Г.П., Котовская Ю.В., Васюк Ю.А., Лопатин Ю.М. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. *Кардиология* 2018; 58(12S): 42-72. doi: 10.18087/cardio.2560
2. Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Платонов Д.Ю. Рекомендации по применению пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса и доказательная медицина. *Медицина* 2019; 7(4): 1-11. doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-4-1-11
3. Ухтерова А.И., Ухтеров Е.А., Кудрявцева Д.А., Некрасов А.А., Рюмина П.Ю., Бельдиев С.Н., Платонов Д.Ю. Описание критериев Бирса в согласительном документе по диагностике и лечению сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. *Верхневолжский медицинский журнал* 2020; 19(3): 16-22.
4. Ткачева О.Н., Воробьёва Н.М., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Стражеско И.Д., Виллевалде С.В. и др. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2021; 20(3): 135-184. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2847
5. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561
6. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883-891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638

7. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981-992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
8. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907
9. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., Ezekowitz M., Healey J.S., Oldgren J., et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123(21): 2363-2372. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
10. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M., Piccini J.P., Lokhnygina Y., Patel M.R., et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014; 130(2): 138-146. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008
11. Halvorsen S., Atar D., Yang H., De Caterina R., Erol C., Garcia D., et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35(28): 1864-1872. doi: 10.1093/eurheartj/ehu046
12. Kato E.T., Giugliano R.P., Ruff C.T., Koretsune Y., Yamashita T., Kiss R.G., et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(5): e003432. doi: 10.1161/JAHA.116.003432
13. Оганов Р.Г., ред. Качественная клиническая практика с основами доказательной медицины. М.: Силиция-Полиграф; 2011.
14. Марцевич С.Ю. Как решить проблему выбора препарата внутри одного класса с позиций доказательной медицины? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2019; 15(2): 271-276. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-271-276
15. Schäfer A., Flierl U., Berliner D., Bauersachs J. Anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation in elderly patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020; 34(4): 555-568. doi: 10.1007/s10557-020-06981-3
16. Бельдиев С.Н., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. Лекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов: внутри и вне ячеек таблицы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017; 13(5): 716-724. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-716-724
17. Бельдиев С.Н., Медведева И.В., Платонов Д.Ю., Труфанова Г.Ю. Исследования антикоагулянтной терапии у «хрупких» пожилых пациентов: проблемы терминологии и методологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2019; 15(2): 251-257. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-251-257
18. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов: дилемма выбора между эффективностью и безопасностью. *Медицинский алфавит* 2018; 2(16): 6-14.
19. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Пероральные антикоагулянты прямого действия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: фокус на ривароксабан. *Эффективная фармакотерапия* 2019; 15(9): 14-21. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-9-14-21
20. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., Becker R.C., Halperin J.L., Nessel C.C., et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32(19): 2387-2394. doi: 10.1093/eurheartj/ehr342
21. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R., Becker R.C., Breithardt G., Carolei A., et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012; 11(4): 315-322. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70042-X

22. van Diepen S., Hellkamp A.S., Patel M.R., Becker R.C., Breithardt G., Hacke W., et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail* 2013; 6(4):740-747. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000212
23. Jones W.S., Hellkamp A.S., Halperin J., Piccini J.P., Breithardt G., Singer D.E., et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and non-valvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Eur Heart J* 2014; 35(4): 242-249. doi: 10.1093/eurheartj/eh492
24. Bansilal S., Bloomgarden Z., Halperin J.L., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y., Patel M.R., et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J* 2015; 170(4): 675-682.e8. doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.006
25. Wong K.S., Hu D.Y., Oomman A., Tan R.S., Patel M.R., Singer D.E., et al. Rivaroxaban for stroke prevention in East Asian patients from the ROCKET AF trial. *Stroke* 2014; 45(6): 1739-1747. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002968
26. Cohen D. Data on trial of anticoagulant is to be reanalyzed after discovery that investigators used faulty device. *BMJ* 2015; 351: h6431. doi: 10.1136/bmj.h6431
27. Cohen D. Rivaroxaban: can we trust the evidence? *BMJ* 2016; 352: i575. doi: 10.1136/bmj.i575
28. Christopoulos C. Questions about the reliability of ROCKET-AF anticoagulation data. *BMJ* 2016; 352: i1039. doi: 10.1136/bmj.i1039
29. Patel M.R., Hellkamp A.S., Fox K.A. Point-of-care warfarin monitoring in the ROCKET AF trial. *N Engl J Med* 2016; 374(8): 785-788. doi: 10.1056/NEJMc1515842
30. Matos J.D., Zimetbaum P.J. Controversy surrounding ROCKET-AF: a call for transparency, but should we be changing practice? *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2016; 5(1): 12-13. doi: 10.15420/aer.2016.24.2
31. Powell J.R. Point-of-care warfarin monitoring in the ROCKET AF trial. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 390. doi: 10.1056/NEJMc1604020
32. Patel M.R., Hellkamp A.S., Fox K.A. Point-of-care warfarin monitoring in the ROCKET AF trial. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 390-391. doi: 10.1056/NEJMc1604020
33. Cohen D. Manufacturer failed to disclose faulty device in rivaroxaban trial. *BMJ* 2016; 354: i5131. doi: 10.1136/bmj.i5131
34. European Medicines Agency. Assessment report. Xarelto. International non-proprietary name: rivaroxaban. February 5, 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-leg-0037-epar-assessment-report-variation_en.pdf
35. FDA Center for Drug Evaluation and Research. ROCKET AF reanalysis reviews. September 26, 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202439Orig1s000RocketAFReanalysis.pdf

Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients 75 Years and Older: Comments on the Consensus Opinion of Russian Experts

Bel'diev S. N.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Medvedeva I. V.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Egorova I. V.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Berezina E. I.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Trufanova G. Yu.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Platonov D. Yu.

MD, PhD, MPH, Head, Chair of therapy and cardiology

Tver State Medical University, Tver, Russia

Corresponding Author: Bel'diev Sergej; **e-mail:** sbeldiev@yandex.ru

Conflict of interest. Authors have no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The consensus opinion of Russian experts "Antithrombotic therapy in the elderly and senile age" (2021) contains selective and insufficiently correct data, obtained in randomized controlled trials RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE and ENGAGE AF-TIMI 48. As a result, it makes the impression that dabigatran 150 mg twice daily showed the least safety compared to warfarin in patients 75 years or older. This paper presents the corrected and supplemented data of the ROCKET AF trial, indicating that in patients 75 years or older rivaroxaban compared with warfarin showed no better safety profile than dabigatran 150 mg twice daily in the RE-LY trial.

Keywords: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, elderly

References

1. Orlova I.A., Tkacheva O.N., Arutyunov G.P., Kotovskaya Y.V., Vasjuk Y.A., Lopatin Y.M., et al. Osobennosti diagnostiki i lechenija hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Mnenie ekspertov Obshhestva specialistov po serdechnoj nedostatochnosti, Rossijskoj asociacii gerontologov i geriatrov i Evrazijskoj asociacii terapevtov [Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Eurasian Association of Therapists]. *Kardiologija [Cardiology]* 2018; 58(12S): 42-72. doi: 10.18087/cardio.2560 (In Russ.)
2. Bel'diev S.N., Egorova I.V., Platonov D.Yu. Rekomendacii po primeneniju peroral'nyh antikoagulantov u pacientov pozhilogo vozrasta: kriterii Birsa i dokazatel'naja medicina [Recommendations on the use of oral anticoagulants in elderly patients: Beers criteria and evidence-based medicine]. *Medicina [Medicine]* 2019; 7(4): 1-11. doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-4-1-11 (In Russ.)
3. Ukhterova A.I., Ukhterov E.A., Kudryavtseva D.A., Nekrasov A.A., Ryumina P.Yu., Bel'diev S.N., Platonov D.Yu. Opisaniye kriteriev Birsa v soglasitel'nom dokumente po diagnostike i lecheniju serdechnoj nedostatochnosti u

- pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Beers criteria description in the consensus document for the diagnosis and treatment of heart failure in elderly and senile patients]. *Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal [Upper Volga Medical Journal]* 2020; 19(3): 16-22. (In Russ.)
4. Tkacheva O.N., Vorobyeva N.M., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Strazhesco I.D., Villevalde S.V., et al. Antitromboticheskaja terapija v pozhilom i starcheskom vozraste: soglasovannoe mnenie jekspertov Rossijskoj asociacii gerontologov i geriatrov i Nacional'nogo obshhestva profilakticheskoj kardiologii [Antithrombotic therapy in the elderly and senile age: the consensus opinion of experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2021; 20(3): 135-184. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2847 (In Russ.).
 5. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561
 6. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883-891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638
 7. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981-992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
 8. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907
 9. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., Ezekowitz M., Healey J.S., Oldgren J., et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123(21): 2363-2372. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
 10. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M., Piccini J.P., Lokhnygina Y., Patel M.R., et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014; 130(2): 138-146. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008
 11. Halvorsen S., Atar D., Yang H., De Caterina R., Erol C., Garcia D., et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35(28): 1864-1872. doi: 10.1093/eurheartj/ehu046
 12. Kato E.T., Giugliano R.P., Ruff C.T., Koretsune Y., Yamashita T., Kiss R.G., et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(5): e003432. doi: 10.1161/JAHA.116.003432
 13. Oganov R.G., ed. Kachestvennaja klinicheskaja praktika s osnovami dokazatel'noj mediciny [Good clinical practice with the basics of evidence-based medicine]. Moscow: Silitseya-Polygraph; 2011. (In Russ.)
 14. Martsevich S.Yu. Kak reshit' problemu vybora preparata vnuti odnogo klassa s pozicij dokazatel'noj mediciny? [How to solve the problem of drug choice within the same class from the standpoint of evidence-based medicine?] *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2019; 15(2): 271-276. (In Russ.)
 15. Schäfer A., Flierl U., Berliner D., Bauersachs J. Anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation in elderly patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020; 34(4): 555-568. doi: 10.1007/s10557-020-06981-3
 16. Bel'diev S.N., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu. Lekarstvennye vzaimodejstvija novyh peroral'nyh antikoagulantov: vnuti i vne jacheek tablicy [Drug interactions of new oral anticoagulants: inside and outside table cells]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2017; 13(5): 716-724. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-716-724 (In Russ.)

17. Bel'diev S.N., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu., Trufanova G.Yu. Issledovanija antikoagulantnoj terapii u «hrupkih» pozhilyh pacientov: problemy terminologii i metodologii [Studies of anticoagulant therapy in frail elderly patients: problems of terminology and methodology]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2019; 15(2): 251-257. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-251-257 (In Russ.)
18. Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Antikoagulantnaja terapija u pozhilyh pacientov: dilemma vybora mezhdueffektivnost'ju i bezopasnost'ju [Anticoagulant therapy in elderly patients: dilemma of choice between efficacy and safety]. *Medicinskij alfavit [Medical alphabet]* 2018; 2(16): 6-14. (In Russ.)
19. Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Peroral'nye antikoagulyanty prjamogo dejstvija u pozhilyh pacientov s fibrillacijej predserdij: fokus na rivaroksaban [Direct effect oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: focus on rivaroxaban]. *Jeftektivnaja farmakoterapija [Effective pharmacotherapy]* 2019; 15(9): 14-21. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-9-14-21 (In Russ.)
20. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., Becker R.C., Halperin J.L., Nessel C.C., et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32(19): 2387-2394. doi: 10.1093/eurheartj/ehr342
21. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R., Becker R.C., Breithardt G., Carolei A., et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012; 11(4): 315-322. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70042-X
22. van Diepen S., Hellkamp A.S., Patel M.R., Becker R.C., Breithardt G., Hacke W., et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail* 2013; 6(4):740-747. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000212
23. Jones W.S., Hellkamp A.S., Halperin J., Piccini J.P., Breithardt G., Singer D.E., et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and non-valvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Eur Heart J* 2014; 35(4): 242-249. doi: 10.1093/eurheartj/eh492
24. Bansilal S., Bloomgarden Z., Halperin J.L., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y., Patel M.R., et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J* 2015; 170(4): 675-682.e8. doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.006
25. Wong K.S., Hu D.Y., Oomman A., Tan R.S., Patel M.R., Singer D.E., et al. Rivaroxaban for stroke prevention in East Asian patients from the ROCKET AF trial. *Stroke* 2014; 45(6): 1739-1747. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002968
26. Cohen D. Data on trial of anticoagulant is to be reanalyzed after discovery that investigators used faulty device. *BMJ* 2015; 351: h6431. doi: 10.1136/bmj.h6431
27. Cohen D. Rivaroxaban: can we trust the evidence? *BMJ* 2016; 352: i575. doi: 10.1136/bmj.i575
28. Christopoulos C. Questions about the reliability of ROCKET-AF anticoagulation data. *BMJ* 2016; 352: i1039. doi: 10.1136/bmj.i1039
29. Patel M.R., Hellkamp A.S., Fox K.A. Point-of-care warfarin monitoring in the ROCKET AF trial. *N Engl J Med* 2016; 374(8): 785-788. doi: 10.1056/NEJMc1515842
30. Matos J.D., Zimetbaum P.J. Controversy surrounding ROCKET-AF: a call for transparency, but should we be changing practice? *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2016; 5(1): 12-13. doi: 10.15420/aer.2016.24.2
31. Powell J.R. Point-of-care warfarin monitoring in the ROCKET AF trial. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 390. doi: 10.1056/NEJMc1604020
32. Patel M.R., Hellkamp A.S., Fox K.A. Point-of-care warfarin monitoring in the ROCKET AF trial. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 390-391. doi: 10.1056/NEJMc1604020

33. Cohen D. Manufacturer failed to disclose faulty device in rivaroxaban trial. *BMJ* 2016; 354: i5131. doi: 10.1136/bmj.i5131

34. European Medicines Agency. Assessment report. Xarelto. International non-proprietary name: rivaroxaban. February 5, 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-leg-0037-epar-assessment-report-variation_en.pdf

35. FDA Center For Drug Evaluation and Research. ROCKET AF reanalysis reviews. September 26, 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202439Orig1s000RocketAFReanalysis.pdf

Проблема экономической доступности антикоагулянтов при амбулаторно-поликлиническом лечении пациентов с COVID-19

Виноградова А. Д.

аспирант, кафедра управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии

Демидова М. А.

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России

Автор для корреспонденции: Виноградова Анжела Дмитриевна; **e-mail:** an.vino97@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Проведена оценка экономической доступности пероральных антикоагулянтов прямого действия при амбулаторно-поликлиническом лечении пациентов с COVID-19. Для каждого антикоагулянта определяли среднюю стоимость упаковки и курсового лечения, рассчитывали коэффициенты доступности по отношению к средней заработной плате и минимальному прожиточному минимуму. По результатам исследования проводили ABC-анализ. Было выявлено, что по отношению к прожиточному минимуму затраты на препараты дабигатрана, апиксабана и ривароксабана относятся к категории А (высокозатратные). Наиболее доступным из исследованных антикоагулянтов является апиксабан 5 мг в упаковке по 60 таблеток, коэффициент доступности этого препарата по отношению к средней заработной плате составил 21,7, по отношению к прожиточному минимуму – 66,1. Низкая доступность антикоагулянтов для курсового лечения COVID-19 в амбулаторно-поликлинических условиях обосновывает необходимость формирования программ лекарственного обеспечения амбулаторных больных COVID-19 за счет средств федерального бюджета.

Ключевые слова: экономическая доступность, антикоагулянты, COVID-19

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-4-21-30

Для цитирования: Виноградова А. Д., Демидова М. А. Проблема экономической доступности антикоагулянтов при амбулаторно-поликлиническом лечении пациентов с COVID-19. *Медицина* 2021; 9(4): 21-30.

Введение

Одним из наиболее опасных проявлений новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 является развитие гиперкоагуляции с повышением риска тромбозов и тромбозов (тромбозы глубоких вен (ТГВ), тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) и другие). Коагулопатия, связанная с COVID-19, характеризуется увеличением уровня D-димера, гиперфибриногенемией, тромбоцитопенией, повышенной частотой тромбозов, а также возможностью развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания [1,2,3,4,5,6], на этом основании в комплексную терапию

COVID-19 включают средства с антикоагулянтной активностью. Антикоагулянты (АК) – это фармакотерапевтическая группа лекарственных средств (ЛС), влияющих на гемостаз и используемых для предотвращения и лечения артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболий. Современные АК включают в себя препараты непрямого действия (варфарин) и прямого действия (нефракционированный и низкомолекулярные гепарины; аналоги и производные гепарина – фондапаринукс натрия, сулодексид; гирудины; пероральные АК прямого действия) [7]. Наиболее часто в амбулаторно-поликлинической практике используют пероральные АК прямого действия (дабигатрана этексилат, апиксабан, ривароксабан).

Дабигатрана этексилат является прямым ингибитором тромбина, который способен ингибировать как свободный тромбин, взаимодействуя с его активным центром, так и тромбин, связанный с фибриновым сгустком, а также вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов. Основным преимуществом данного ЛС является меньшая частота геморрагических осложнений по сравнению с апиксабаном и ривароксабаном. На российском фармацевтическом рынке дабигатран представлен оригинальным препаратом под торговым наименованием «Прадакса» (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия) [8].

Ривароксабан и апиксабан являются ингибиторами фактора Ха свёртывания крови. Основным преимуществом данных ЛС является меньшая частота геморрагических осложнений по сравнению с варфарином, причём апиксабан больше выигрывает по указанному критерию по сравнению с ривароксабаном. В РФ апиксабан представлен оригинальным препаратом «Эликвис» (Пфайзер, США). Среди препаратов ривароксабана в РФ зарегистрированы оригинальный препарат «Ксарелто» (Байер АГ, Германия) и дженериковые препараты ривароксабан Медисорб (АО «Медисорб», Россия) и ривароксабан Лекас (ЗАО «БФЗ», Россия) [9].

Общемировой экономической кризис, связанный с пандемией COVID-19, увеличение расходов системы здравоохранения на оказание медицинской помощи больным новой коронавирусной инфекцией, снижение платежеспособности населения повышают актуальность проблемы экономической доступности лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп, в частности АК.

Цель исследования

Целью данной статьи является оценка экономической доступности пероральных антикоагулянтов при лечении COVID-19 в амбулаторно-поликлинических условиях.

Материалы и методы

Оценку экономической доступности АК проводили для населения Тверской области. Тверская область находится в Центральном федеральном округе, средние показатели прожиточного минимума, среднедушевого денежного дохода и минимального размера оплаты труда (МРОТ) данного субъекта РФ близки к значениям тех же показателей в других областях региона.

Средние розничные цены на антикоагулянтные препараты определяли по данным мониторинга прайс-листов крупных аптечных сетей, предельные отпускные цены – по данным Государственного реестра предельных отпускных цен, контрактные цены – по данным Министерства здравоохранения Тверской области о результатах государственных закупок за счет средств бюджета на основании Постановления Правительства РФ от 4 февраля 2021 г. N 110 [10]. Экономическую доступность антикоагулянтов для курсового лечения пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19 рассчитывали для всех лекарственных средств, перечисленных во Временных клинических рекомендациях (13 издание) [11]. Доступность курсовой дозы каждого ЛП определяли как число дней работы, необходимых для оплаты курса фармакотерапии (30 дней), с учётом МРОТ. Коэффициенты доступности рассчитывали по следующим формулам:

$$K_1 = (\text{Средняя цена упаковки ЛС} / \text{Средняя заработная плата}) * 100;$$

$$K_2 = (\text{Средняя цена упаковки ЛС} / \text{Прожиточный минимум}) * 100;$$

$$K_3 = (\text{Стоимость курса лечения} / \text{Средняя заработная плата}) * 100;$$

$$K_4 = (\text{Стоимость курса лечения} / \text{Прожиточный минимум}) * 100.$$

По результатам ABC-анализа затраты на антикоагулянтную терапию относили к категориям А (высокозатратные, до 70-80% от прожиточного минимума/средней заработной платы), В (среднезатратные, до 15-20% от прожиточного минимума/средней заработной платы), С (низкозатратные, до 5-10 % от прожиточного минимума/средней заработной платы).

Сведения о средней заработной плате, прожиточном минимуме, МРОТ определяли по данным Росстата [12]. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы «BioStat, 2009» (Analystsoft; США).

Результаты и обсуждение

Все пероральные АК прямого действия входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС), в связи с чем предельные отпускные цены (цены производителей) на эти ЛС регистрируются в Государственном реестре предельных отпускных цен и на региональном уровне устанавливаются максимальные размеры оптовых и розничных торговых надбавок. В таблице 1 приведены сведения о предельных отпускных ценах на препараты АК в зависимости от дозировки и фасовки и данные о средних розничных ценах на тверском фармацевтическом рынке.

Таблица 1. Предельные отпускные и розничные цены на антикоагулянтные препараты

МНН	Торговое наименование, дозировка, фасовка	Предельная отпускная цена, руб.	Розничная цена, руб.
Дабигатран	Прадакса, 110 мг, 30 таб.	1638,60	1930,80 ± 48,58
Дабигатран	Прадакса, 110 мг, 60 таб.	3152,06	3627,35 ± 86,12
Дабигатран	Прадакса, 110 мг, 180 таб.	9485,28	9816,00 ± 86,87
Дабигатран	Прадакса, 150 мг, 30 таб.	1634,86	1932,05±41,64
Дабигатран	Прадакса, 150 мг, 60 таб.	3150,66	3221,85±71,07
Апиксабан	Эликвис, 2,5 мг, 60 таб.	2074,47	2682,20 ± 13,39
Апиксабан	Эликвис, 5 мг, 20 таб.	691,04	898,80 ± 10,09
Апиксабан	Эликвис, 5 мг, 60 таб.	2070,07	2674,80 ± 18,65
Ривароксабан	Ксарелто, 10 мг, 30 таб.	3035,25	3887,75 ± 83,62
Ривароксабан	Ксарелто, 15 мг, 28 таб.	2686,00	3244,52±74,28
Ривароксабан	Ксарелто, 20 мг, 28 таб.	2706,10	3209,60 ± 95,83

Примечание: МНН – международное непатентованное наименование

Согласно Временным методическим рекомендациям [11] пероральные АК прямого действия у больных COVID-19 в амбулаторно-поликлинических условиях используют с лечебной целью, а также для продлённой профилактики ТГВ/ТЭЛА после выписки из стационара. Рекомендуемые лечебные и профилактические дозы АК представлены в таблице 2.

Таблица 2. Профилактические и лечебные дозы пероральных АК прямого действия (по данным Временных методических рекомендаций [11])

МНН	Профилактическая доза	Лечебная доза
Дабигатран	110 мг 2 раза/сут	После 5 суток введения лечебных доз парентеральных антикоагулянтов 150 мг 2 раза/сут не менее 3 месяцев
Апиксабан	2,5 мг 2 раза/сут	10 мг 2 раза/сут 7 суток, затем 5 мг 2 раза/сут не менее 3 месяцев
Ривароксабан	10 мг 1 раз/сут	15 мг 2 раза/сут 21 сутки, затем 20 мг 1 раз/сут не менее 3 месяцев

В таблице 3 приведены данные о средней стоимости антикоагулянтной терапии в амбулаторно-поликлинических условиях при использовании АК в профилактических и терапевтических дозах.

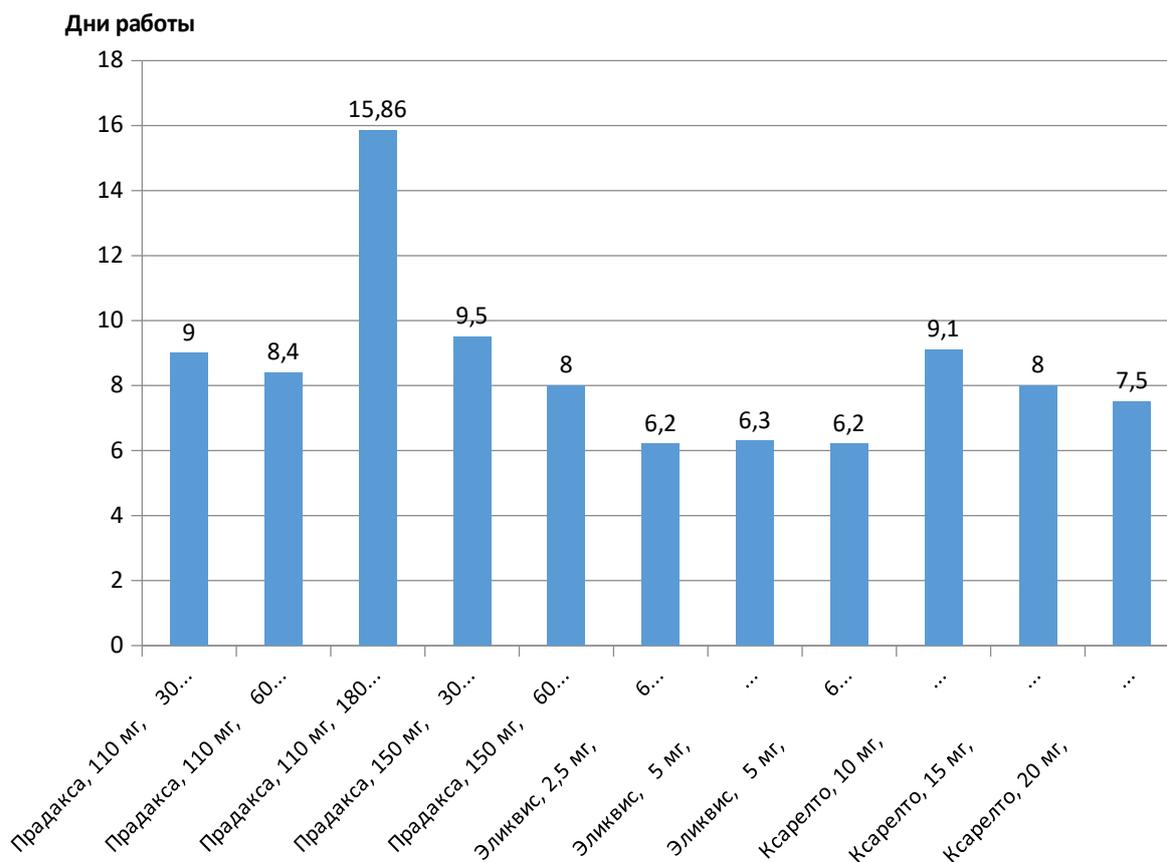
Таблица 3. Стоимость антикоагулянтной терапии в амбулаторно-поликлинических условиях

Препарат	Стоимость антикоагулянтной терапии, руб.		
	Профилактические дозы, 1 месяц	Лечебные дозы, 1 мес.	Лечебные дозы, 3 мес.
Прадакса 110 мг, 30 таб.	3861,60±97,16	–	–
Прадакса 110 мг, 60 таб.	3627,35 ± 86,12	–	–
Прадакса 110 мг, 180 таб.	3272,00± 86,87	–	–
Прадакса 150 мг, 30 таб.	–	3864,10±83,28	11592,30±249,84
Прадакса 150 мг, 60 таб.	–	3221,85±71,07	9664,2±213,21
Эликвис 2,5 мг, 60 таб.	2682,20 ± 13,39	5364,40± 26,78	32186,40± 80,34
Эликвис 5 мг, 20 таб.	–	2696,40±30,27	8089,20±90,81
Эликвис 5 мг, 60 таб.	–	2674,80± 18,65	8024,40± 55,95
Ксарелто 10 мг, 30 таб.	3887,75± 83,62	–	–
Ксарелто 15 мг, 28 таб.	–	3244,52±74,28	–
Ксарелто 20 мг, 28 таб.	–	3209,60 ± 95,83	10316,40 ±287,49

Проведённые расчеты показывают, что наиболее дешевым вариантом профилактической антикоагулянтной терапии является использование апиксабана (эликвис 2,5 мг, 60 таб). С лечебной целью также наиболее выгодным вариантом является применение апиксабана в дозировке 5 мг в разных фасовках (20 и 60 таблеток), остальные антикоагулянты обходятся дороже.

Для оценки доступности антикоагулянтной фармакотерапии для каждого из АК рассчитывали число дней работы, необходимых для оплаты 1 месяца антикоагулянтной терапии. При проведении расчётов учитывали, что МРОТ на момент исследования составлял 12792 руб. Результаты представлены на рисунке 1.

Рис 1. Число дней работы, необходимых для оплаты 1 месяца лечения



Полученные данные подтверждают низкую доступность АК по отношению к МРОТ. Наибольшее число дней работы приходится на препараты дабигатрана (прадакса 150 мг в упаковке по 180 таблеток) и ривароксабана (ксарелто в наибольшей фасовке). Наименьшее число дней работы необходимо для покупки препаратов апиксабана (эликвис в разных дозировках и фасовках).

На следующем этапе исследования определяли экономическую доступность АК по отношению к прожиточному минимуму и средней заработной плате по региону. При проведении расчётов учитывали, что средняя заработная плата по Тверской области на момент исследования составляла 37000 рублей, прожиточный минимум – 12144,22 руб. Рассчитанные коэффициенты доступности представлены в таблице 4.

Анализ полученных результатов показал, что по отношению к прожиточному минимуму затраты на препараты всех пероральных АК прямого действия относятся к категории А (высокозатратные). Отмечена низкая доступность препаратов АК и по отношению к средней заработной плате по региону. Наиболее доступным из исследованных антикоагулянтов является апиксабан 5 мг в упаковке по 60 таблеток, коэффициент доступности этого препарата по отношению к средней заработной плате составил 21,7 (категория А – более 20%), по отношению к прожиточному минимуму – 66,1 (категория А). Низкая доступность антикоагулянтов для курсового лечения COVID-19 в амбулаторно-

поликлинических условиях обосновывает необходимость формирования программ лекарственного обеспечения амбулаторных больных COVID-19 за счет средств федерального бюджета [13].

Таблица 4. Значение коэффициентов доступности антикоагулянтной терапии

Препарат	K ₁	K ₂	K ₃	K ₄
Прадакса 110 мг, 30 таб.	5,2	15,9	31,3	95,0
Прадакса 110 мг, 60 таб.	9,8	29,9	29,4	89,6
Прадакса 110 мг, 180 таб.	26,5	80,8	26,5	80,8
Прадакса 150 мг, 30 таб.	5,2	15,9	31,3	95,5
Прадакса 150 мг, 60 таб.	8,7	26,5	26,1	79,6
Эликвис 2,5 мг, 60 таб.	7,3	22,1	21,8	66,3
Эликвис 5 мг, 20 таб.	2,4	7,4	21,8	66,3
Эликвис 5 мг, 60 таб.	7,2	22,0	21,7	66,1
Ксарелто 10 мг, 30 таб.	10,5	32,0	31,5	96,0
Ксарелто 15 мг, 28 таб.	8,8	26,7	26,3	80,2
Ксарелто 20 мг, 28 таб.	8,7	24,4	27,9	85,0

Выводы

1. Препараты пероральных АК прямого действия при амбулаторно-поликлиническом лечении пациентов с COVID-19 для населения Тверской области относятся к категории высокочрезвычайных по отношению к прожиточному минимуму, МРОТ и средней заработной плате.
2. Наиболее доступным из исследованных антикоагулянтов является апиксабан 5 мг в упаковке по 60 таблеток (эликвис), коэффициент доступности этого препарата по отношению к средней заработной плате составил 21,7, по отношению к прожиточному минимуму – 66,1.

3. Низкая доступность пероральных АК прямого действия для населения обосновывает необходимость формирования программ льготного лекарственного обеспечения препаратами данной группы при амбулаторно-поликлиническом лечении.

Литература

1. Schiavone M., Gasperetti A., Mancone M. et al. Oral anticoagulation and clinical outcomes in COVID-19: An Italian multicenter experience. *Int J Cardiol.* 2021; 323: 276-280. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.09.001.
2. Gautret P., Million M., Jarrot P.A. et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020; 16(12): 1159-1184. doi: 10.1080/1744666X.2021.1847640.
3. Rico-Mesa J.S., Rosas D., Ahmadian-Tehrani A. et al. The Role of Anticoagulation in COVID-19-Induced Hypercoagulability. *Curr Cardiol Rep.* 2020; 22(7): 53. doi: 10.1007/s11886-020-01328-8.
4. Moreno G., Carbonell R., Bodí M., Rodríguez A. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. *Med Intensiva.* 2021; 45(1): 42-55. doi: 10.1016/j.medin.2020.06.006.
5. McCullough P.A., Kelly R.J., Ruocco G. et al. Pathophysiological Basis and Rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. *Am J Med.* 2021; 134(1): 16-22. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.07.003.
6. Costanzo L., Palumbo F.P., Ardita G. et al; Italian Society for Vascular Investigation and the Italian Society of Vascular Medicine. Coagulopathy, thromboembolic complications, and the use of heparin in COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020; 8(5): 711-716. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.05.018.
7. Виноградова А.Д., Малыгин А.С., Демидова М.А. Антикоагулянты в клинической практике: обзор литературы. *Верхневолжский медицинский журнал* 2020; 19(4): 27-31.
8. Ujeyl M., Köster I., Wille H. et al. Comparative risks of bleeding, ischemic stroke and mortality with direct oral anticoagulants versus phenprocoumon in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018; 74(10): 1317-1325. doi: 10.1007/s00228-018-2504-7.
9. Hur M., Park S.K., Koo C.H. et al. Comparative efficacy and safety of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop.* 2017; 88(6): 634-641. doi: 10.1080/17453674.2017.1361131.
10. Постановление Правительства Российской Федерации от 04.02.2021 № 110 «Об утверждении Правил предоставления в 2021 году иных межбюджетных трансфертов, имеющих целевое назначение, из федерального бюджета бюджетам субъектов Российской Федерации и бюджету г. Байконура, источником финансового обеспечения которых являются бюджетные ассигнования резервного фонда Правительства Российской Федерации, в целях софинансирования расходных обязательств субъектов Российской Федерации и г. Байконура по финансовому обеспечению мероприятий по приобретению лекарственных препаратов для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях». [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102050033> (дата обращения: 21.10.2021).
11. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13. 2021. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 1.10.2021).
12. Федеральная служба государственной статистики. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru> (дата обращения: 30.09.2021).

13. Постановление Правительства Российской Федерации от 30.10.2020 г. № 1763 «Об утверждении Правил предоставления в 2020 году иных межбюджетных трансфертов из федерального бюджета бюджетам субъектов Российской Федерации, источником финансового обеспечения которых являются бюджетные ассигнования резервного фонда Правительства Российской Федерации, в целях финансового обеспечения мероприятий по приобретению лекарственных препаратов для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях». [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <http://government.ru/docs/all/130686/> (дата обращения: 21.10.2021).

The Problem of Economic Availability of Anticoagulants in COVID-19 Outpatient Treatment

Vinogradova A. D.

Postgraduate, Chair for Management and Economics of Pharmacy with courses in pharmacognosy, pharmaceutical technology, pharmaceutical and toxicological chemistry

Demidova M. A.

Doctor of Medicine, Professor, Head, Chair for Management and Economics of Pharmacy with courses in pharmacognosy, pharmaceutical technology, pharmaceutical and toxicological chemistry

Tver State Medical University

Corresponding Author: Vinogradova Angela; **e-mail:** an.vino97@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

An assessment of the economic availability of direct oral anticoagulants for COVID-19 outpatient treatment was carried out. For each anticoagulant, the average cost of the package and treatment course were determined, the coefficients of availability in relation to the average wage and the minimum living wage were calculated. Based on the results of the study, an ABC analysis was carried out. The costs of dabigatran, apixaban and rivaroxaban were found to be in category A (high cost) in relation to the minimum living wage. The most accessible of the investigated anticoagulants is apixaban 5 mg in a package of 60 tablets, the coefficient of availability of this drug in relation to the average wage was 21.7, in relation to the living wage – 66.1. The low availability of anticoagulants for the course treatment of COVID-19 in outpatient settings justifies the need for the formation of drug programs for COVID-19 outpatient with at the expense of the federal budget.

Keywords: economic availability, anticoagulants, COVID-19

References

1. Schiavone M., Gasperetti A., Mancone M. et al. Oral anticoagulation and clinical outcomes in COVID-19: An Italian multicenter experience. *Int J Cardiol.* 2021; 323: 276-280. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.09.001.
2. Gautret P., Million M., Jarrot P.A. et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020; 16(12): 1159-1184. doi: 10.1080/1744666X.2021.1847640.
3. Rico-Mesa J.S., Rosas D., Ahmadian-Tehrani A. et al. The Role of Anticoagulation in COVID-19-Induced Hypercoagulability. *Curr Cardiol Rep.* 2020; 22(7): 53. doi: 10.1007/s11886-020-01328-8.
4. Moreno G., Carbonell R., Bodí M., Rodríguez A. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. *Med Intensiva.* 2021; 45(1): 42-55. doi: 10.1016/j.medin.2020.06.006.

5. McCullough P.A., Kelly R.J., Ruocco G. et al. Pathophysiological Basis and Rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. *Am J Med.* 2021; 134(1): 16-22. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.07.003.
6. Costanzo L., Palumbo F.P., Ardita G. et al; Italian Society for Vascular Investigation and the Italian Society of Vascular Medicine. Coagulopathy, thromboembolic complications, and the use of heparin in COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020; 8(5): 711-716. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.05.018.
7. Vinogradova A.D., Malygin A.S., Demidova M.A. Antikoagulyanty v klinicheskoy praktike: obzor literatury. [Anticoagulants in medical practice: literature review]. *Verkhnevolzhsky Medical Journal [Upper Volga Medical Journal]* 2020; 19(4): 27-31. (In Russ.)
8. Ujeyl M., Köster I., Wille H. et al. Comparative risks of bleeding, ischemic stroke and mortality with direct oral anticoagulants versus phenprocoumon in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018; 74(10): 1317-1325. doi: 10.1007/s00228-018-2504-7.
9. Hur M., Park S.K., Koo C.H. et al. Comparative efficacy and safety of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop.* 2017; 88(6): 634-641. doi: 10.1080/17453674.2017.1361131.
10. Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 04.02.2021 № 110 «Ob utverzhdenii Pravil predostavleniya v 2021 godu inyh mezhbyudzhethnyh transfertov, imeyushchih celevoe naznachenie, iz federal'nogo byudzheta byudzheta sub"ektov Rossijskoj Federacii i byudzhetu g. Bajkonura, istochnikom finansovogo obespecheniya kotoryh yavlyayutsya byudzhethnye assignovaniya rezervnogo fonda Pravitel'stva Rossijskoj Federacii, v celyah sofinansirovaniya raskhodnyh obyazatel'stv sub"ektov Rossijskoj Federacii i g. Bajkonura po finansovomu obespecheniyu meropriyatij po priobreteniyu lekarstvennyh preparatov dlya lecheniya pacientov s novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19), poluchayushchih medicinskuyu pomoshch' v ambulatornyh usloviyah». [Resolution of the Government of the Russian Federation of 04.02.2021 № 110 «On Approval of the Rules for the Provision in 2021 of Other Inter-budgetary Transfers with a Purpose from the Federal Budget to the Budgets of the Subjects of the Russian Federation and the Budget of Baikonur, the source of financial support for which are budgetary allocations of the Reserve Fund of the Government of the Russian Federation, in order to co-finance the expenditure obligations of the subjects of the Russian Federation and the city of Baikonur for the financial support of measures for the purchase of medicines for the treatment of patients with a new coronavirus infection (COVID-19) receiving medical care on an outpatient basis»]. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102050033> (accessed: 21.10.2021). (In Russ.)
11. Vremennye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 13. 2021. [Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 13. 2021.] Available at: <https://minzdrav.gov.ru> (accessed: 1.10.2021). (In Russ.)
12. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki [Federal State Statistics Service] Available at: <https://rosstat.gov.ru> (accessed: 30.09.2021). (In Russ.)
13. Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 30.10.2020 g. № 1763 «Ob utverzhdenii Pravil predostavleniya v 2020 godu inyh mezhbyudzhethnyh transfertov iz federal'nogo byudzheta byudzheta sub"ektov Rossijskoj Federacii, istochnikom finansovogo obespecheniya kotoryh yavlyayutsya byudzhethnye assignovaniya rezervnogo fonda Pravitel'stva Rossijskoj Federacii, v celyah finansovogo obespecheniya meropriyatij po priobreteniyu lekarstvennyh preparatov dlya lecheniya pacientov s novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19), poluchayushchih medicinskuyu pomoshch' v ambulatornyh usloviyah». [Resolution of the Government of the Russian Federation № 1763 of 10.30.2020 «On Approval of the Rules for the Provision in 2020 of Other Inter-budgetary Transfers from the Federal Budget to the Budgets of the Constituent Entities of the Russian Federation, the Source of Financial Support for which are budgetary Allocations of the Reserve Fund of the Government of the Russian Federation, in order to financially support measures for the purchase of medicines for the treatment of patients with a new coronavirus infection (COVID-19) receiving medical care on an outpatient basis»]. Available at: <http://government.ru/docs/all/130686/> (accessed: 21.10.2021). (In Russ.)

Особенности субъектного состава лиц, имеющих право на компенсацию морального вреда в случае причинения вреда жизни при оказании медицинской помощи

Гришин С. М.
к.ю.н., адвокат

Московская коллегия адвокатов «Интеллектуальные решения»

Автор для корреспонденции: Гришин Сергей Михайлович; **e-mail:** 2268687@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

В статье на основе норм международного права, действующего российского законодательства, теоретических материалов и судебной практики рассмотрен субъектный состав лиц, имеющих право на компенсацию морального вреда в случае нарушения прав граждан в случае причинения вреда жизни при оказании медицинской помощи. Анализируются состав лиц, имеющих право на компенсацию морального вреда. Приводятся примеры из судебной практики.

Ключевые слова: дефект оказания медицинской помощи, медицинские работники, моральный вред, судебно-медицинская экспертиза

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-4-31-39

Для цитирования: Гришин С. М. Особенности субъектного состава лиц, имеющих право на компенсацию морального вреда в случае причинения вреда жизни при оказании медицинской помощи. *Медицина* 2021; 9(4): 31-39.

В настоящее время, вследствие возрастания правовой грамотности населения, а также развития свободного доступа к правовой информации, наметилась устойчивая тенденция к росту обращений граждан в судебные органы с целью защиты своих прав и законных интересов при оказании медицинской помощи.

Приоритет прав и свобод и законных интересов пациентов при оказании медицинской помощи делает актуальным рассмотрение вопросов о лицах, имеющих право на компенсацию морального вреда, в том числе и после смерти пациента.

Особое значение для человека имеет конституционное право на охрану здоровья (ст. 41 Конституции РФ) [1]. Здоровье, как и жизнь, зафиксированы в ст. 150 Гражданского кодекса Российской Федерации от 30.11.1994 N 51-ФЗ (далее – ГК РФ) в перечне нематериальных благ, принадлежащих гражданину от рождения, не отчуждаемых и не передаваемых иным способом [2].

Если гражданину причинен моральный вред (физические или нравственные страдания) действиями, нарушающими его личные неимущественные права либо посягающими на принадлежащие гражданину нематериальные блага, а также в других случаях, предусмотренных законом, суд может возложить на нарушителя обязанность денежной компенсации указанного вреда. При определении размеров компенсации морального вреда суд принимает во внимание степень вины нарушителя и иные заслуживающие внимания обстоятельства. Суд должен также учитывать степень физических и нравственных страданий, связанных с индивидуальными особенностями гражданина, которому причинен вред (ст. 151 ГК РФ).

Пленум Верховного Суда РФ в постановлении от 20.12.1994 N 10 "Некоторые вопросы применения законодательства о компенсации морального вреда" дал разъяснения, что моральный вред, в частности, может заключаться в нравственных переживаниях в связи с утратой родственников, невозможностью продолжать активную общественную жизнь, потерей работы, раскрытием семейной, врачебной тайны, распространением не соответствующих действительности сведений, порочащих честь, достоинство или деловую репутацию гражданина, временным ограничением или лишением каких-либо прав, физической болью, связанной с причиненным увечьем, иным повреждением здоровья либо в связи с заболеванием, перенесенным в результате нравственных страданий и др.

Согласно ст. 8 Конвенции о защите прав человека и основных свобод каждый имеет право на уважение его личной и семейной жизни, его жилища и его корреспонденции [3].

Семейная жизнь в понимании ст. 8 Конвенции о защите прав человека и основных свобод и прецедентной практики Европейского Суда по правам человека охватывает существование семейных связей как между супругами, так и между родителями и детьми, в том числе совершеннолетними, между другими родственниками.

Из норм Конвенции о защите прав человека и основных свобод и их толкования в соответствующих решениях Европейского Суда по правам человека в их взаимосвязи с нормами Конституции Российской Федерации, Семейного кодекса РФ (далее – СК РФ) [4], положениями ст. 150, 151 ГК РФ следует, что в случае нарушения прав граждан в сфере охраны здоровья, причинения вреда жизни и (или) здоровью гражданина при оказании ему медицинской помощи, при оказании ему ненадлежащей медицинской помощи требования о компенсации морального вреда могут быть заявлены родственниками и другими членами семьи такого гражданина, поскольку, исходя из сложившихся семейных связей, характеризующихся близкими отношениями, духовным и эмоциональным родством между членами семьи, возможно причинение лично им (то есть членам семьи) нравственных и физических страданий (морального вреда) ненадлежащим оказанием медицинской помощи этому лицу.

Круг лиц, относящихся к близким родственникам, определен в абз. 3 ст. 14 Семейного кодекса РФ, которым предусмотрено, что близкими родственниками являются

родственники по прямой восходящей и нисходящей линии (родители и дети, дедушки, бабушки и внуки), полнородные и неполнородные (имеющие общих отца или мать) братья и сестры. Несколько иной круг лиц содержится и в "Уголовно-процессуальном кодексе Российской Федерации" от 18.12.2001 N 174-ФЗ [5]. Так, близкими родственниками признаются супруг, супруга, родители, дети, усыновители, усыновленные, родные братья и родные сестры, дедушка, бабушка, внуки (п. 4, ст. 5 УПК РФ).

Все иные лица, за исключением близких родственников, состоящие в родстве, относятся к иным родственникам. Родственники – все иные лица, за исключением близких родственников, состоящие в родстве (п. 37, ст. 5 УПК РФ). Близкими лицами, в соответствии с п. 3, ст. 5 УПК РФ, признаются иные, за исключением близких родственников и родственников, лица, состоящие в свойстве с потерпевшим, свидетелем, а также лица, жизнь, здоровье и благополучие которых дороги потерпевшему, свидетелю в силу сложившихся личных отношений.

Таким образом, в статье 14 СК РФ сказано, что близкие родственники – это кровные родственники в одном поколении, через поколение и в соседних поколениях. Примечательно, что, согласно Семейному кодексу, муж и жена не являются близкими родственниками, так как не имеют кровного родства. Супруги признаются членами семьи согласно ст. 2 СК РФ.

В соответствии с п. 1 ст. 1 СК РФ семейное законодательство исходит, среди прочего, из построения семейных отношений на чувствах взаимной любви и уважения, тем самым устанавливая презумпцию наличия чувства взаимной любви между членами семьи, но для родственных отношений российское законодательство такой презумпции не устанавливает (за исключением родственников, которые одновременно признаются членами семьи). При доказанности факта наличия семейных отношений, моральный вред должен предполагаться, если сторона не докажет противоположное.

Как разъяснил Пленум Верховного Суда РФ в своем постановлении от 26.01.2010 N 1 "О применении судами гражданского законодательства, регулирующего отношения по обязательствам вследствие причинения вреда жизни или здоровью гражданина" при рассмотрении дел о компенсации морального вреда в связи со смертью потерпевшего иным лицам, в частности членам его семьи, иждивенцам, суду необходимо учитывать обстоятельства, свидетельствующие о причинении именно этим лицам физических или нравственных страданий. Указанные обстоятельства влияют также и на определение размера компенсации этого вреда. Наличие факта родственных отношений само по себе не является достаточным основанием для компенсации морального вреда (п. 32).

Из приведенных норм и разъяснений Пленума ВС РФ от 20 декабря 1994 года N 10, Пленума ВС РФ от 26 января 2010 года N 1 следует, что близкий родственник, как правило,

во всех случаях испытывает нравственные страдания, вызванные смертью (утратой) близкого родного человека, что подтверждается материалами судебной практики.

Так, положениями ст. 151 ГК РФ предусмотрено, что моральный вред заключается не только в физических, но и в нравственных страданиях, причиненных гражданину. При этом суд, ссылаясь на ст. 5 УПК РФ и п. 2 Постановления Пленума ВС РФ от 20.12.1994 N 10, отметил, что законодателем определен круг лиц, имеющих право на получение компенсации морального вреда в связи с утратой близких людей. По мнению суда, согласившегося с судом нижестоящей инстанции, исходя из приведенных положений закона и конкретных обстоятельств дела, переживания истцов, связанные с гибелью близкого родственника, являлись нравственными страданиями, а сам факт родственных отношений и преждевременной гибели близкого родственника подтверждал наличие таких страданий [6].

Понятие члена семьи в законодательстве трактуется по-разному. Согласно ст. 2 СК РФ к членам семьи могут быть отнесены: супруги, родственники первой и второй степени родства, усыновители и усыновленные, фактические воспитатели и воспитанники, отчим и мачеха, пасынок и падчерица.

К членам семьи собственника жилого помещения относятся проживающие совместно с собственником в принадлежащем ему жилом помещении его супруг, а также дети и родители собственника. Другие родственники, нетрудоспособные иждивенцы и в исключительных случаях иные граждане могут быть признаны членами семьи собственника, если они вселены собственником в качестве членов его семьи (п. 1 ст. 31 Жилищного кодекса РФ) [7].

К членам семьи нанимателя жилого помещения по договору социального найма отнесены: проживающие совместно с нанимателем супруг, а также дети и родители нанимателя. Другие родственники, нетрудоспособные иждивенцы признаются членами семьи нанимателя жилого помещения по договору социального найма, если они вселены нанимателем в качестве членов его семьи и ведут с ним общее хозяйство. В исключительных случаях иные лица могут быть признаны членами семьи нанимателя жилого помещения по договору социального найма в судебном порядке (п. 1 ст. 69 ЖК РФ).

Автор поддерживает точку зрения А.М. Эрделевского, который допускает отнесение к кругу лиц, имеющих право на компенсацию морального вреда для целей применения института компенсации морального вреда третьим, по отношению к основному потерпевшему, лицам к составу семьи следующих лиц, наличие страданий у которых в связи с нарушением семейных связей в случае смерти потерпевшего должно предполагаться, если не будет доказано обратное: супруги; родственники первой и второй степени родства; усыновители и усыновленные; фактические воспитатели и воспитанники; отчим, мачеха, пасынок и падчерица (в случае, если они одновременно

являлись соответственно фактическими воспитателями или воспитанниками по отношению к потерпевшему); другие родственники, нетрудоспособные иждивенцы и в исключительных случаях иные граждане (например, так называемые сожители), признанные членами семьи собственника в судебном порядке [8].

Кроме того, "включение в приведенный перечень сожителей представляется обоснованным в связи с тем, что психическая связь между такими лицами не менее тесна, чем между супругами; наличие же государственной регистрации брака юридически значимо лишь для возникновения правовых последствий брака, предусмотренных законодательством, поэтому для целей компенсации морального вреда, причиненного смертью сожителя, отсутствие государственной регистрации брака должно признаваться юридически безразличным. Различаться будет лишь способ доказывания наличия семейных отношений: если статус супруга подтверждается свидетельством, выдаваемым органом государственной регистрации актов гражданского состояния, то статус сожителя должен быть доказан в судебном порядке для подтверждения права на компенсацию морального вреда" [9].

Моральные страдания близких людей и родственников в отличие от моральных страданий лица, испытанные им до смерти – это два различных юридических факта, каждый из которых может повлечь отдельное правовое последствие в виде компенсации [9].

В соответствии со ст. 383 ГК РФ не называет право на компенсацию морального вреда в перечне прав, не подлежащих переходу к другому лицу.

В том случае, когда истцу присуждена компенсация морального вреда, но он умер, не успев получить ее, взысканная сумма компенсации входит в состав наследства и может быть получена его наследниками.

Схожие выводы изложены Верховным Судом РФ в Определении 2001 г. [10], Обзоре практики, опубликованном в 2003 г. [11]. Конституционным Судом РФ [12].

В доктрине современного российского права изложенную позицию разделяют, в частности, Е.А. Крашенинников [13], Л.А. Новоселова [14].

Немного иной точки зрения, которую разделяет автор, придерживается А.М. Эрделевский, полагающий с некоторыми оговорками, что право на компенсацию морального вреда может подвергаться и сингулярному, и универсальному правопреемству [15].

Представляется также правильной позиция А.А. Ягельницкого: "Право на компенсацию морального вреда, во-первых, в момент своего возникновения не способно к универсальному правопреемству, хотя и, во-вторых, может получить способность к

наследственному переходу, но только в том случае, если суд уже вынес решение о взыскании. Господствующее в отечественной доктрине мнение поддерживает это нормативное решение, акцентируя внимание на недопустимости по общему правилу преемства в праве на компенсацию морального вреда и рассматривая возможность преемства в этом праве при наличии судебного акта как исключение" [16].

Так, согласно Обзору судебной практики Верховного Суда РФ от 28.06.2000 компенсация морального вреда производится в случае причинения гражданину морального вреда действиями, нарушающими его личные неимущественные права либо посягающими на принадлежащие гражданину другие нематериальные блага, а также в других случаях, предусмотренных законом.

Право требовать взыскания компенсации морального вреда связано с личностью потерпевшего и носит личный характер. Поэтому данное право не входит в состав наследственного имущества и не может переходить по наследству.

Если гражданин, предъявивший требование о взыскании компенсации морального вреда, умер до вынесения судом решения, производство по делу подлежит прекращению.

Литература

1. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993 с изменениями, одобренными в ходе общероссийского голосования 01.07.2020). Интернет-портал правовой информации. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.pravo.gov.ru> (дата обращения 04.07.2020).
2. Гражданский кодекс Российской Федерации (часть первая) от 30.11.1994 N 51-ФЗ. «Собрание законодательства Российской Федерации», 05.12.1994, N 32, ст. 3301.
3. Конвенция о защите прав человека и основных свобод (Заключена в г. Риме 04.11.1950) (с изм. от 13.05.2004) (вместе с «Протоколом [N 1]» (Подписан в г. Париже 20.03.1952), «Протоколом N 4 об обеспечении некоторых прав и свобод помимо тех, которые уже включены в Конвенцию и первый Протокол к ней» (Подписан в г. Страсбурге 16.09.1963), «Протоколом N 7» (Подписан в г. Страсбурге 22.11.1984)). «Собрание законодательства Российской Федерации», 08.01.2001, N 2, ст. 163.
4. Семейный кодекс Российской Федерации от 29.12.1995 N 223-ФЗ. «Собрание законодательства РФ», 01.01.1996, N 1, ст. 16.
5. Уголовно-процессуальный кодекс Российской Федерации от 18.12.2001 N 174-ФЗ. «Собрание законодательства Российской Федерации», 24.12.2001, N 52 (ч. I), ст. 4921.
6. Апелляционное определение Саратовского областного суда от 25.05.2017 N 33-2887/2017.
7. Жилищный кодекс Российской Федерации от 29.12.2004 N 188-ФЗ. «Собрание законодательства Российской Федерации», 03.01.2005, N 1 (часть 1), ст. 14.
8. Эрделевский А.М. Компенсация морального вреда близким потерпевшего. СПС «Консультант Плюс», 2020.

9. Rogers W.V.H. Death and Non-pecuniary loss. *European Tort Law* 2006. (Ed. by H. Koziol, B. Steininger) Wien, 2008. P. 52-53.
10. Определение ВС РФ от 28 декабря 2001 г. N 8-В01-9.
11. Некоторые вопросы судебной практики Верховного Суда Российской Федерации по гражданским делам. (Вопросы гражданского права, вопрос № 2) Бюллетень Верховного Суда Российской Федерации. 2003; (6).
12. Определение КС РФ от 18 октября 2012 г. N 1947-О «Об отказе в принятии к рассмотрению жалобы гражданки Кулешовой Марии Пантелеевны на нарушение ее конституционных прав положениями части 2 статьи 6 Федерального закона "О компенсации за нарушение права на судопроизводство в разумный срок или права на исполнение судебного акта в разумный срок", статей 151 и 208 Гражданского кодекса Российской Федерации».
13. Крашенинников Е.А. Допустимость уступки требования. *Хозяйство и право* 2000; (8): 78.
14. Новоселова Л.А. Сделки уступки права (требования) в коммерческой практике. Факторинг. М., 2003. П. 5.2. СПС «КонсультантПлюс».
15. Эрделевский А.М. Компенсация морального вреда третьим лицам. Переход и зачет права на компенсацию. *Законность* 1998; (2): 19.
16. Ягельницкий А.А. К вопросу о неразрывной связи права с личностью: преемство в праве требовать компенсации морального вреда и вреда, причиненного жизни или здоровью. *Вестник гражданского права* 2013; (2): 60-91.

Features of the Subject Composition of Persons Entitled to Compensation for Moral Harm in the Event of Harm to Life in Case of Provision of Medical Care

Grishin S. M.

PhD (Law), Lawyer

Moscow bar "Intellectual Solutions"

Corresponding Author: *Sergei Grishin; e-mail: 2268687@gmail.com*

Conflict of interest. *None declared.*

Funding. *The study had no sponsorship.*

Abstract

The article examines the subject composition of persons entitled to compensation for moral harm in the event of violation of citizens' rights in the event of harm to life in the provision of medical care, based on the norms of international law, current Russian legislation, theoretical materials and judicial practice. The composition of persons entitled to compensation for moral damage is analyzed. Examples from judicial practice are presented.

Keywords: defect in the provision of medical care, medics, moral harm, forensic medical examination

References

1. Konstituciya Rossijskoj Federacii (prinyata vsenarodnym golosovaniem 12.12.1993 s izmeneniyami, odobrennymi v hode obshcherossijskogo golosovaniya 01.07.2020). [The Constitution of the Russian Federation (adopted by popular vote on 12.12.1993 with amendments approved during the all-Russian vote on 01.07.2020). Internet-portal pravovoj informacii [Internet portal of legal information]. [Electronic resource]. Available at: <http://www.pravo.gov.ru> (accessed 07.04.2020). (In Russ.)
2. Grazhdanskij kodeks Rossijskoj Federacii (chast' pervaya) ot 30.11.1994 N 51-FZ. [Civil Code of the Russian Federation (part one) of 30.11.1994 N 51-FZ]. *Sobranie zakonodatel'stva Rossijskoj Federacii [Collected Legislation of the Russian Federation]*, 05.12.1994, No. 32, Art. 3301. (In Russ.)
3. Konvenciya o zashchite prav cheloveka i osnovnyh svobod (Zaklyuchena v g. Rime 04.11.1950) (s izm. ot 13.05.2004) (vmeste s «Protokolom [N 1]» (Podpisan v g. Parizhe 20.03.1952), «Protokolom N 4 ob obespechenii nekotoryh prav i svobod pomimo tekhn, kotorye uzhe vklucheny v Konvenciyu i pervyj Protokol k nej» (Podpisan v g. Strasburge 16.09.1963), «Protokolom N 7» (Podpisan v g. Strasburge 22.11.1984)) [Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms (Concluded in Rome on 04.11.1950) (as amended on 13.05.2004) (together with "Protocol [N 1]" (Signed in Paris on 20.03.1952), "Protocol No. 4 on ensuring certain rights and freedoms in addition to those already included in the Convention and the first Protocol thereto" (Signed in Strasbourg on September 16, 1963), "Protocol No. 7" (Signed in Strasbourg on November 22, 1984))]. *Sobranie zakonodatel'stva Rossijskoj Federacii [Collected Legislation of the Russian Federation]*, 08.01.2001, No. 2, Art. 163. (In Russ.)
4. Semejnij kodeks Rossijskoj Federacii ot 29.12.1995 N 223-FZ. [Family Code of the Russian Federation dated December 29, 1995 N 223-FZ]. *Sobranie zakonodatel'stva Rossijskoj Federacii [Collected Legislation of the Russian Federation]*, 01.01.1996, No. 1, Art. sixteen. (In Russ.)
5. Ugolovno-processual'nyj kodeks Rossijskoj Federacii ot 18.12.2001 N 174-FZ. [The Criminal Procedure Code of the Russian Federation of 12/18/2001 N 174-FZ]. *Sobranie zakonodatel'stva Rossijskoj Federacii [Collected Legislation of the Russian Federation]*, 24.12.2001, No. 52 (Part I), Art. 4921. (In Russ.)
6. Apellyacionnoe opredelenie Saratovskogo oblastnogo suda ot 25.05.2017 N 33-2887/2017 [Appellate ruling of the Saratov Regional Court dated 05.25.2017 N 33-2887 / 2017]. (In Russ.)
7. Zhilishchnyj kodeks Rossijskoj Federacii ot 29.12.2004 N 188-FZ. [Housing Code of the Russian Federation of December 29, 2004 N 188-FZ]. *Sobranie zakonodatel'stva Rossijskoj Federacii [Collected Legislation of the Russian Federation]*, 03.01.2005, N 1 (Part 1), Art. 14. (In Russ.)
8. Erdelevskiy A.M. Kompensaciya moral'nogo vreda blizkim poterpevshego. [Compensation for non-pecuniary damage to relatives of the victim]. SPS "Consultant Plus", 2020. (In Russ.)
9. Rogers W.V.H. Death and Non-pecuniary loss. European Tort Law 2006. (Ed. by H. Koziol, B. Steininger) Wien, 2008. P. 52-53.
10. Opredelenie VS RF ot 28 dekabrya 2001 g. N 8-V01-9. [Ruling of the Supreme Court of the Russian Federation of December 28, 2001 N 8-B01-9]. (In Russ.)
11. Nekotorye voprosy sudebnoj praktiki Verhovnogo Suda Rossijskoj Federacii po grazhdanskim delam. (Voprosy grazhdanskogo prava, vopros № 2) [Certain questions of judicial practice of the Supreme Court of the Russian Federation in civil cases. (Questions of civil law, issue No. 2)]. *Byulleten' Verhovnogo Suda Rossijskoj Federacii [Bulletin of the Supreme Court of the Russian Federation]* 2003; (6). (In Russ.)
12. Opredelenie KS RF ot 18 oktyabrya 2012 g. N 1947-O «Ob otkaze v prinyatii k rassmotreniyu zhaloby grazhdanki Kuleshovej Marii Panteleevny na narushenie ee konstitucionnyh prav polozheniyami chasti 2 stat'i 6 Federal'nogo zakona "O kompensacii za narushenie prava na sudoproizvodstvo v razumnyj srok ili prava na ispolnenie sudebnogo akta v razumnyj srok", statej 151 i 208 Grazhdanskogo kodeksa Rossijskoj Federacii». [Ruling of the Constitutional Court of the Russian Federation of October 18, 2012 N 1947-O "On the refusal to accept for

consideration the complaint of citizen Maria Panteleevna Kuleshova for violation of her constitutional rights by the provisions of Part 2 of Article 6 of the Federal Law " On Compensation for Violation of the Right to Judicial Proceedings within a Reasonable Time or the right to execute a judicial act within a reasonable time ", Articles 151 and 208 of the Civil Code of the Russian Federation"). (In Russ.)

13. Krashennnikov E.A. Dopustimost' ustupki trebovaniya. [Admissibility of Assignment of Claim]. *Hozyajstvo i pravo [Economy and Law]* 2000; (8): 78. (In Russ.)

14. Novoselova L.A. Sdelki ustupki prava (trebovaniya) v kommercheskoj praktike. Faktoring. [Transactions of assignment of rights (claims) in commercial practice. Factoring]. Moscow, 2003. SPS "ConsultantPlus". (In Russ.)

15. Erdelevsky A.M. Kompensaciya moral'nogo vreda tret'im licam. Perekhod i zacet prava na kompensaciyu. [Compensation for non-pecuniary damage to third parties. Transfer and offset of the right to compensation]. *Zakonnost' [Legality]* 1998; (2): 19. (In Russ.)

16. Yagelnitsky A.A. K voprosu o nerazryvnoj svyazi prava s lichnost'yu: preemstvo v prave trebovat' kompensacii moral'nogo vreda i vreda, prichinennogo zhizni ili zdorov'yu. [On the question of the inextricable link between law and personality: succession in the right to demand compensation for moral harm and harm caused to life or health]. *Vestnik grazhdanskogo prava [Civil Law Bulletin]* 2013; (2): 60-91. (In Russ.)

Оценка влияния клинических аспектов течения сочетанной патологии (ВИЧ-инфекция и туберкулез) на распространение микобактерий туберкулеза в очагах, как одного из основных факторов риска инфекции

Асманова М. А.

преподаватель, кафедра эпидемиологии, микробиологии и вирусологии

Лукьяненко Н. В.

д.м.н., профессор, кафедра эпидемиологии, микробиологии и вирусологии

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Барнаул, Россия

Автор для корреспонденции: Асманова Мария Андреевна; **e-mail:** latmaria@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Введение: в статье представлен анализ состояния иммунной системы ВИЧ инфицированных пациентов больных туберкулезом, частота рецидивов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных на фоне недостаточности профилактической терапии против ВИЧ-инфекции и туберкулеза. **Цель:** Оценка влияния клинических аспектов течения сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и туберкулез) на распространение бактериовыделения микобактерий туберкулеза, как одного из основных факторов риска инфекции в очагах. **Материалы и методы:** проведен сравнительный анализ бактериовыделения микобактерий туберкулеза среди больных сочетанной патологией (туберкулезом и ВИЧ) (основная группа): определение количества клеток CD4-лимфоцитов и выделения микобактерий туберкулеза (n=100). Изучено количество рецидивов туберкулеза в основной группе (100 пациентов) и группе сравнения (больные туберкулезом) – 100 пациентов. В работе использованы описательно-оценочные эпидемиологические методы исследований. В проведении анализа использовался расчет абсолютных и относительных показателей, вычисления критерия достоверности различия (p), ошибки репрезентативности ($\pm m$), проведен расчет доверительных интервалов (ДИ) методом Вильсона с 95% доверительным интервалом. Статистический анализ проводился с помощью программы Microsoft Excel и Statistica 12.0. **Результаты** свидетельствовали: о влиянии клинического течения у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией характеризуемого иммунодефицитным состоянием, наличием стадий 4Б и 4В ВИЧ-инфекции (65,0% (95% ДИ:55;74)) и рецидивирующим течением туберкулеза у 25% на частоту выделения МБТ в 1,4 раза выше, чем при туберкулезе и являющимся одним из основных факторов риска инфекции в очагах.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, сочетанная патология, бактериовыделение

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-4-40-47

Для цитирования: Асманова М. А., Лукьяненко Н. В. Оценка влияния клинических аспектов течения сочетанной патологии (ВИЧ-инфекция и туберкулез) на распространение микобактерий туберкулеза в очагах, как одного из основных факторов риска инфекции. *Медицина* 2021; 9(4): 40-47.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с 2006 г. и по настоящее время наблюдается широкое распространение туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. Сложившаяся ситуация обусловлена высоким риском заболевания туберкулезом ВИЧ-позитивных лиц, который в 100 выше, чем у ВИЧ-негативных [1,2,3,4,6]. Среди ВИЧ-позитивных лиц с положительными кожными туберкулиновыми пробами ежегодный риск заболевания туберкулезом составляет 7-10% [1,4,5]. Беспрецедентный рост заболеваемости сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и туберкулез) сопровождается высокой летальностью, риск которой возрастает в 2 раза, чем у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Наличие выделения МБТ у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом является одним из определяющих факторов риска заражения контактных в очагах [1,4,5].

Все вышеуказанное замедляет темпы достижения целевых ориентиров ВОЗ по ликвидации туберкулеза к 2050 г. в тех европейских странах, где сегодня зарегистрирован низкий уровень заболеваемости туберкулезом, но в ее структуре значительное место занимает сочетанная патология [6,7]. Эти аспекты препятствуют снижению заболеваемости в странах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом.

В связи с этим представляется актуальным и своевременным изучение влияния клинических аспектов течения сочетанной патологии туберкулезом и ВИЧ на распространение бактериовыделения микобактерий туберкулеза, как одного из основных факторов риска инфекции в очагах.

Цель исследования

Оценка влияния клинических аспектов течения сочетанной патологии (ВИЧ-инфекция и туберкулез) на распространение бактериовыделения микобактерий туберкулеза, как одного из основных факторов риска инфекции в очагах.

Задачи исследования

1. Изучить распространение бактериовыделения микобактерий туберкулеза среди больных сочетанной патологией (туберкулезом и ВИЧ) в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции.

2. Провести анализ состояния иммунной системы ВИЧ инфицированных пациентов больных туберкулезом (определение уровня CD4-лимфоцитов), охвата их профилактическим лечением.
3. Провести анализ частоты возникновения рецидивов у больных туберкулезом и с сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и туберкулез).
4. Оценить влияние клинических аспектов течения сочетанной патологии (ВИЧ-инфекция и туберкулез) на распространение бактериовыделения микобактерий туберкулеза, как одного из основных факторов риска инфекции в очагах.

Материалы и методы исследования

Материалами исследования послужили результаты клинических лабораторных исследований материала, отобранного в 2017-2019 гг. КГБУЗ «Алтайский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом», а также результаты лабораторных микробиологических исследований материала, отобранного в 2017-2019 гг. КГБУЗ «Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер».

За изучаемый период были проведены исследования клинического материала от больных сочетанной патологией (туберкулезом и ВИЧ) (основная группа): определение количества клеток CD4-лимфоцитов и выделения микобактерий туберкулеза (n=100). Изучено количество рецидивов туберкулеза в основной группе (100 пациентов) и группе сравнения (больные туберкулезом) – 100 пациентов.

В работе использованы описательно-оценочные эпидемиологические методы исследований. В проведении анализа использовался расчет абсолютных и относительных показателей, вычисления критерия достоверности различия (p), ошибки репрезентативности ($\pm m$), проведен расчет доверительных интервалов (ДИ) методом Вильсона с 95% доверительным интервалом. Статистический анализ проводился с помощью программы Microsoft Excel и Statistica 12.0.

Результаты и их обсуждение

Изучение распределения источников инфекции в очагах в соответствии со стадией клинического течения сочетанной патологии в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции (Таблица 1) показало, что преобладали пациенты со стадией ВИЧ инфекции 4Б – 61,0% (95% ДИ: 51;70). Удельный вес больных со стадиями 3 лат. и 4А составил соответственно – 14,0% (95% ДИ:8,5;22) и 18,0% (95% ДИ:12;27). Доля лиц с бактериовыделением микобактерий туберкулеза составила – 55% (95% ДИ:45;64).

Таблица 1. Распространение бактериовыделения МБТ среди больных сочетанной патологией (туберкулезом и ВИЧ) основной группы в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции

Стадия ВИЧ-инфекции	Всего (n= 100)					
	Колич. больных		в т.ч. МБТ+			
	абс. число	%	в т.ч. абс. число	Доля МБТ+	ДИ (95%)	
					Нижний предел	Верхний предел
Стадия не установлена	3	3	2	0,667	0.2077	0.9385
3 лат.	14	14	5	0,357	0.1634	0.6123
4А	18	18	9	0,5	0.2903	0.7097
4Б	61	61	36	0,59	0.465	0.7047
4В	4	4	3	0,75	0.3006	0.9544
Итого	100	100	55	0,55	0.4524	0.6439

Среди изучаемой группы больных наибольший показатель бактериовыделения МБТ был у пациентов в 4В стадии – 75,0% (95% ДИ: 30;95), минимальный наблюдается среди больных с 3 лат. стадией ВИЧ-инфекции 35,7% (95% ДИ: 16;61). Сравнение полученных данных 55% (95% ДИ: 45;64) с отчетной формой Ф.33 «Сведения о больных туберкулезом» (41.3%) за 2017 г по Алтайскому краю свидетельствовало о более низких показателях в последней (на 13,7%).

Состояние иммунной системы ВИЧ инфицированных пациентов больных туберкулезом на основании определения количества CD4-лимфоцитов в крови изучено у 90 человек, что составило 90,0% (95% ДИ: 83;94) пациентов (Таблица 2).

Таблица 2. Результаты анализа состояния иммунной системы ВИЧ инфицированных пациентов больных туберкулезом (определение уровня CD4-лимфоцитов)

Результаты исследования уровня CD4-лимфоцитов	Всего (n= 100)					
	Колич. больных		Количество пролеченных профилактически против ВИЧ			
	абс. число	%	абс. число	Доля пролеч.	ДИ (95%)	
					Нижний предел	Верхний предел
1-100	16	17,8	12	0,75	0.505	0.8982
100-200	17	18,9	13	0,765	0.5274	0.9044
200-300	20	22,2	13	0,65	0.4329	0.8188
300-400	11	12,2	6	0,545	0.2801	0.7873
400-500	11	12,2	5	0,4545	0.2127	0.7199
500-600	3	3,3	2	0,667	0.2077	0.9385
600-700	1	1,1	1	1	0.2065	1
700-800	7	7,8	5	0,714	0.3589	0.9178
800-900	3	3,3	1	0,333	0.0615	0.7923
900-1000	1	1,1	-	-	-	-
Итого	90	100	58	64,4	0.5415	0.7355

*из них минимально – 5 клеток, максимально 930

Среди обследованных больных удельный вес пациентов с количеством лимфоцитов CD4 менее 400 клеток составил 71,1% (64 пациента) (95% ДИ:61;79). Наиболее многочисленной группой больных была группа с показателем 200-300 клеток (22,2% (95% ДИ:15;32)). Удельный вес пролеченных больных (получающих профилактическую терапию против ВИЧ-инфекции) среди изучаемых групп имел тенденцию к росту по отношению к 2017 г. в 1,9 раза и составил в 2019 г. – 64,4% (95% ДИ: 54;74). Доля пациентов, получивших противотуберкулезную терапию, составила 85,9%.

Чрезвычайно важным фактором риска заболеваний контактных в очагах являлось наличие и частота рецидивов у больных (Таблица 3).

Таблица 3. Результаты анализа рецидивов у больных туберкулезом среди больных основной группы и согласно статистическим отчетным формам

Количество во больных	Рецидивы течения туберкулеза в основной группе			Рецидивы течения туберкулеза по данным статистических форм							
				Ф-8				Ф-33			
	абс. число	Показатель на 100 чел.		абс. число	Показатель на 100 чел						
		%	$\bar{x} \pm m$		%	$\bar{x} \pm m$	p				
100	25	25	4,3	448	18,9	4,35	0,2	330	13,9	3,73	0,37

Согласно данным отчетной формы № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» за 2017 г по Алтайскому краю, доля пациентов с рецидивом туберкулеза составил 18,9% $\bar{x} \pm 4,35$. Тот же показатель согласно статистической отчетной формы № 33 «Сведения о больных туберкулезом» составил 13,9% $\bar{x} \pm 3,73$. Количество рецидивов в основной исследуемой группе (25% (95% ДИ:17,5;34) было выше в 1,8 раза, чем согласно ф. 33. и на 6,1% выше данного показателя в ф.8.

Среди пациентов с рецидивирующим течением болезни, доля больных с выделением микобактерий туберкулеза, согласно статистической отчетной форме № 8, составила 42,4%. Среди основной группы из 25 человек с рецидивами, МБТ+ у 17, что составило 68%, (p=0,025).

Сравнение количества рецидивов среди больных с сочетанной патологией (туберкулез и ВИЧ-инфекция) свидетельствовало об их большем количестве (в 1,4 раза), чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции.

Клиническое течение у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией характеризуемое иммунодефицитным состоянием (количество лимфоцитов CD4 менее 400 клеток (71,1% (95% ДИ:61;79)), наличием стадий 4Б и 4В ВИЧ-инфекции (65,0 (95% ДИ:55;74)) определяло рецидивы туберкулеза у 25% (95% ДИ:17,5;34). На фоне недостаточной

профилактической терапии против ВИЧ-инфекции (64,4%) и противотуберкулезной терапии (85,9%) это обеспечило в 1,4 раза ($p < 0,001$) более высокий удельный вес выделения МБТ (68,0%) среди этой группы пациентов против больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции и могло являться одним из основных факторов риска источников инфекции в очагах. Получена сильная прямая корреляционная связи между рецидивирующим течением туберкулеза и выделением МБТ ($r = -0,89$; $p < 0,001$).

Выводы

1. Среди больных с сочетанной патологией (туберкулез и ВИЧ-инфекция) доля лиц с бактериовыделением микобактерий туберкулеза составила – 55% (95% ДИ: 45;64), с максимальным вкладом пациентов со стадией ВИЧ-инфекции – 4Б – 61,0% (95% ДИ: 51;70).
2. Удельный вес пролеченных больных (получающих профилактическую терапию против ВИЧ) среди изучаемых групп, имеет тенденцию к росту в 1,9 раза, однако ниже целевого показателя (90,0%). Доля пациентов, получивших противотуберкулезную терапию, также недостаточна и составила 85,9%.
3. Сравнение количества рецидивов среди больных с сочетанной патологией (туберкулез и ВИЧ-инфекция) свидетельствовало об их большем в 1,4 раза количестве, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции.
4. Клиническое течение у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией характеризуемое иммунодефицитным состоянием, наличием стадий 4Б и 4В ВИЧ-инфекции (65,0 (95% ДИ:55;74)) и рецидивирующим течением туберкулеза у 25% (95% ДИ:17,5;34) определяет частоту выделения МБТ в 1,4 раза выше, чем при туберкулезе и является одним из основных факторов риска инфекции в очагах. Получена сильная прямая корреляционная связь между рецидивирующим течением туберкулеза у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и частотой выделения МБТ ($r = -0,89$; $p < 0,001$).

Литература

1. Цыбикова Э.Б., Пунга В.В., Русакова Л.И. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России: статистика и взаимосвязи. *Туберкулез и болезни легких* 2018; 96 (12): 9-17.
2. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2018; 96 (8): 15-24. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24
3. Фролова О.П. Профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Методические рекомендации. М: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2014. 36с.

4. Snider D.E., Poper W.L. The new tuberculosis. *New Engl. J Med* 1992; 326 (10): 703-5. doi: 10.1056/NEJM199203053261011
5. Пунга В. В., Цыбикова Э. Б., Якимова М. А., Измайлова Т. В. Результаты лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Социальные аспекты здоровья населения* 2017; (53): 12.
6. Белякова Н.В., Фролова О.П., Золотарева Л.В., Новоселова О.А. Анализ состояния заболеваемости туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией (на примере пяти областей Центрального федерального округа). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2010; (5): 54-59.
7. Равильоне М.К., Коробицын А.А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких* 2016; 94 (11):7-15. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15

Assessment of the Effect of Clinical Aspects of the Course of Combined Pathology (HIV Infection and Tuberculosis) on the Spread of Mycobacteria of Tuberculosis in Foci, as One of the Main Risk Factors for Infection

Asmanova M. A.

Lecturer, Chair for Epidemiology, Microbiology and Virology

Lukyanenko N. V.

Doctor of Medicine, Professor, Chair for Epidemiology, Microbiology and Virology

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Corresponding author: *Asmanova Maria; e-mail: latmaria@mail.ru*

Funding. *The study had no sponsorship.*

Conflict of interest. *None declared.*

Abstract

Introduction: The article presents an analysis of the state of the immune system of HIV-infected patients with tuberculosis, the rate of recurrence of tuberculosis in HIV-infected people against the background of insufficient preventive therapy against HIV-infection and tuberculosis. **Aim:** To assess the effect of clinical aspects of the course of combined pathology (HIV infection and tuberculosis) on the spread of isolation of bacteria of tuberculosis mycobacteria as one of the main risk factors for infection in foci. **Materials and methods:** comparative analysis of isolation of bacteria of tuberculosis mycobacteria among patients with combined pathology (tuberculosis and HIV) was carried out (main group): determination of CD4 lymphocyte cell number and isolation of tuberculosis mycobacteria (n = 100). The number of TB recurrences in the main group (100 patients) and comparison group (TB patients) – 100 patients were studied. Data processing was carried out using the calculation of intensive and extensive indicators, the calculation of the standard error of the average (m). Statistical analysis was performed using Microsoft Excel. **The results testified:** the impact of the clinical course in tuberculosis patients with HIV infection characterized by an immunodeficiency condition, the presence of stages of 4B and 4V HIV infection (65,0 (95% RI:55;74)) and the recurrent course of tuberculosis in 25% (95% RI:17,5;34) is 1.4 times higher than in tuberculosis and is one of the main risk factors for infection in foci.

Keywords: tuberculosis, HIV-infection, combined pathology, isolation of bacteria

References

1. Tsybikova E.B., Punga V.V., Rusakova L.I. Tuberkulez, sochetannyy s VICH-infektsiyey, v Rossii: statistika i vzaimosvyazi. [Tuberculosis, combined with HIV infection, in Russia: statistics and interconnections.] *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung disease]* 2018; (12): 9-17. (In Russ.)
2. Nechaeva O.B. Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii. [Tuberculosis epidemic in Russia.] *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung disease]* 2018; 96 (8): 15-24. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24 (In Russ.)
3. Frolova O.P. Profilaktika tuberkuleza u bol'nykh VICH-infektsiyey. Metodicheskie rekomendatsii. [Prevention of tuberculosis in patients with HIV infection. Methodological recommendations.] Moscow: GBOU VPO RNIMU im. N.I. Pirogova Minzdrava Rossii, 2014. 36 p. (In Russ.)
4. Snider D.E., Poper W.L. The new tuberculosis. *New Engl.J Med* 1992; (10): 703-5. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24
5. Punga V.V., Tsybikova E.B., Yakimova M.A., Izmaylova T.V. Rezul'taty lecheniya bol'nykh tuberkulezom, sochetannym s VICH-infektsiyey. [Outcomes of TB patients combined with HIV infection.] *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [Social aspects of public health]* 2017; (53): 12. (In Russ.)
6. Belyakova N.V., Frolova O.P., Zolotareva L.V., Novoselova O.A. Analiz sostoyaniya zabolevaemosti tuberkulezom sredi bol'nykh VICH-infektsiyey (na primere pyati oblastey Tsentral'nogo federal'nogo okruga). [Analysis of tuberculosis incidence among patients with HIV infection (using the example of five regions of the Central Federal District).] *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccine Prophylaxis]* 2010; (5): 54-59. (In Russ.)
7. Ravil'one M.K., Korobitsyn A.A. Likvidatsiya tuberkuleza – novaya strategiya VOZ v eru tseley ustoychivogo razvitiya, vklad Rossiyskoy Federatsii. [The elimination of tuberculosis is a new strategy of WHO in the era of sustainable development goals, the contribution of the Russian Federation.] *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung disease]* 2016;(11):7-15. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15 (In Russ.)

Структура возбудителей инфекции мочевыводящих путей у детей ДГКБ №2, г. Алматы

Нургалиева Ж. Ж.^{1,2}

к.м.н., профессор, кафедра детских болезней

Данайбек Б. А.²

врач-педиатр

Шадиева Д. К.³

врач-терапевт

Зулқарнай Т. Б.²

врач-педиатр

Саркужаева М. Б.³

врач-терапевт

1 – НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан

2 – КГП на ПХВ «№2 Детская городская клиническая больница», г. Алматы, Республика Казахстан

3 – КГП на ПХВ «Районная больница поселка Боролдай», Алматинская область, Республика Казахстан

Автор для корреспонденции: Данайбек Бакытгуль Анарбеккызы; **e.mail:** elnur.kamidolla@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В данной статье приведена структура возбудителей инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у больных детей в условиях нефрологического отделения ДГКБ №2 г. Алматы, интерпретированная по результатам ретроспективного анализа 328 историй болезней. На основании проведенного исследования выявлено, что наиболее частым возбудителем является кишечная палочка – 35,4% от общего количества больных детей. Определено, что девочки в возрастной группе от 0 до 3 лет заболевают в 1,8 раза чаще.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, кишечная палочка, дети, нефрология, диагностика, клиническое проявление, бактериологический посев

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-4-48-53

Для цитирования: Нургалиева Ж. Ж., Данайбек Б. А., Шадиева Д. К., Зулқарнай Т. Б., Саркужаева М. Б.

Структура возбудителей инфекции мочевыводящих путей у детей ДГКБ №2, г. Алматы. *Медицина* 2021; 9(4): 48-53.

Введение

Термин «Инфекция мочевыводящих путей» (ИМП) объединяет группу заболеваний, характеризующихся ростом бактерий в мочевой системе. Положительным диагностическим признаком ИМП являются присутствие, по меньшей мере, 50 000 бактерий (колониеобразующих единиц, КОЕ) и > 25 лейкоцитов в 1 мкл мочи, полученной путем спонтанного мочеиспускания [1].

ИМП является серьезной проблемой для детей, родителей и врачей и одним из наиболее распространенных бактериальных заболеваний в детском возрасте [2]. Инфекция может поражать как верхние мочевые пути, так и нижние, для которых имеются характерные возбудители. К сожалению, может быть трудно, а порой и невозможно, отличить вид возбудителя лишь на основании клинических симптомов и признаков, особенно у младенцев и детей младшего возраста [3]. С практической точки зрения эти два условия обсуждаются вместе в рамках ИМП. Высокий уровень заболеваемости, склонность к рецидивам, техническая сложность со сбором незагрязненного образца мочи представляют значительные проблемы для клинициста. Своевременное исследование бактериальной культуры мочи, определение соответствующего лечения очень важны для снижения заболеваемости, связанной с этим состоянием [4].

Цель исследования

Цель исследования – выявить особенности структуры возбудителей инфекции мочевыводящих путей у детей.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование 328 выписных эпикризов (форма №27/у) пациентов, находившихся на стационарном лечении с диагнозом «ИМП» на базе нефрологического отделения ДКГБ №2 г. Алматы за период с сентября 2019 года по март 2021 год. Анализировались результаты бактериологического исследования мочи. Все дети (n = 328) были распределены по возрастным группам: 0-3 лет (n = 195), 4-6 лет (n = 70), 7-12 лет (n = 63). Произведен сравнительный анализ с доказательной базой из зарубежных работ.

Результаты и обсуждение

По результатам бактериологического исследования в образцах мочи идентифицировано 11 различных возбудителей патологических колониеобразующих единиц ИМП (Таблица 1). Наиболее часто, выделяемым микроорганизмом ИМП была *Escherichia coli* (35,4%); за ними следуют виды *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* и *Staph. Aureus*.

В последние годы, в частности, увеличилась заболеваемость высокоустойчивыми грамотрицательными бактериями при осложненных инфекциях мочевыводящих путей. В соответствии с нашим исследованием, наиболее распространенными возбудителями ИМП, изолированными от детей в предыдущие годы, были *Escherichia coli*, за которыми

следовали Klebsiella, Staph. Aureus, Enterococcus faecalis и виды Pseudomonas. E. coli известна, как наиболее распространенная бактерия (60%) у детей с ИМП. Klebsiella spp., Proteus spp., Enterobacter spp., Serratia spp., Pseudomonas spp. и Proteus mirabilis являются одними из других наиболее распространенных возбудителей инфекции по данным из доказательной базы [5,6].

Таблица 1. Высеянные штаммы бактерий по результатам бактериологического исследования мочи

Высеянные микроорганизмы	Общее кол-во	% соотношение
E.Coli	116	35,4
Staph. Aureus	13	4,0
Micrococcus	13	4,0
Streptococci	4	1,2
Staph. Saprophyticus	9	2,7
Serratia spp.	20	6,4
Enterobacter spp.	64	19,5
Klebsiella spp.	68	20,7
Proteus mirabilis	4	1,2
Pseudomonas auroginosa	15	4,6
Candida spp.	2	0,6
Итого	328	100%

Заболеваемость ИМП варьировала в зависимости от возраста и пола. Так, случаи заболеваемости ИМП у девочек увеличивалась после первого года жизни и начала приучения к туалету. Согласно национальным и международным исследованиям, большинство детей с ИМП – девочки. Распределение возбудителей ИМП по возрастным группам и половому статусу представлено в Таблице 2.

Таблица 2. Распределение возбудителей ИМП у детей по возрастным и половым группам

Возбудители	Возрастные группы			Пол	
	0-3 лет	4-6 лет	7-12 лет	Мальчики	Девочки
E.Coli	67	24	25	42	74
Staph. Aureus	4	6	3	0	13
Micrococcus	4	5	4	4	9
Streptococci	4	0	0	4	0
Staph. Saprophyticus	6	2	1	9	0
Serratia spp.	7	10	3	7	13
Enterobacter spp.	47	8	8	31	33
Klebsiella spp.	46	9	13	9	59
Proteus mirabilis	3	1	0	4	0
Pseudomonas auroginosa	5	5	5	6	9
Candida spp.	2	0	1	0	2
Итого				116	212

Что касается возрастных групп пациентов, то 195 (59,5%) пациентов относятся к возрасту 0-3 лет, 70 (21,3%) детей – 3-6 лет, 63 (16,1%) детей – 7-12 лет. В аналогичном

исследовании распределение 1021 (23,1%) пациентов было в возрасте до одного года, 1547 (34,9%) - от 1 до 5 лет, 1018 (22,9%) - от 6 до 10 лет и 835 (19,1%) - старше 10 лет [7]. Более того, другое похожее исследование показало, что пациенты возрастной группы 0-3 составляют 56,6% (n = 125), за ними следуют возрастные группы 3–7 (26,2%, n = 58) и 8–15 лет (17,2%, n = 38) [8]. Следовательно, ИМП чаще нами наблюдалась в возрастной группе от 0 до 3 лет по сравнению с другими возрастными группами, что подтверждается данным других исследователей.

В соответствии с литературным обзором, другими исследованиями показало, что 64,6% пациентов составляли девочки, тогда как только 35,4% – мальчики. В аналогичных исследованиях 61,5% и 51% пациентов составляли девочки в возрастных группах 0-17 и 0-15 лет соответственно [7,8]. Таким образом, по результатам наших исследований процент девочек с ИМП оказался в 1,8 раза выше, чем у мальчиков. Результаты этого исследования согласуются с предыдущими исследованиями как по возрастным, так и по половым группам у детей.

Выводы

1. Заболеваемость детей ИМП в возрастной группе 0-3 лет (59,4%) демонстрировала более высокий риск с точки зрения патологических колониеобразующих единиц возбудителей ИМП. Этот риск снижался с увеличением возраста.
2. Девочки в 1,8 раза чаще заболевали ИМП (64,6%), чем мальчики (35,4%), особенно в возрастной группе 0-3 лет.
3. Распространенным видом возбудителя ИМП является кишечная палочка – 35,4% из общего количества больных детей, что в сравнительном анализе соответствует данным из зарубежной литературы. По распространенности за E.coli следовали Klebsiella, Staph. Aureus, Enterococcus faecalis и виды Pseudomonas.

Литература

1. Цыгин А.Н. Детская нефрология, М.: Литтерра; 2010, 255 стр.
2. Karmazyn B.K., Alazraki A.L., Anupindi S.A., Dempsey M.E., Dillman J.R., Dorfman S.R., et al. Expert panel on pediatric imaging: ACR appropriateness criteria, urinary tract infection-child. *J. Am. Coll. Radiol.* 2017;14(5S): S362-S71.
3. Schlager T.A. Urinary tract infections in infants and children. *Microbiol. Spectr.* 2016;4(5). doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0022-2016
4. Garout W.A., Kurdi H.S., Shilli A.H., Kari J.A. Urinary tract infection in children younger than 5 years. Etiology and associated urological anomalies. *Saudi Med. J.* 2015; 36(4):497-501.

5. Conway P.H., Cnaan A., Zaoutis T., Henry B.V., Grundmeier R.W., Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: Risk factors and association with prophylactic antimicrobials, *J. Am. Med. Assoc.* 2007; 298 (2): 179-186. doi: 10.1001/jama.298.2.179
6. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *American Academy of Pediatrics* 2011; 128(3): 595-610. doi: 10.1542/peds.2011-1330
7. Kömürlüoğlu A., Aykaç K., Özsürekçi Y., Başaranoğlu S.T., Biçakçigil A., Liste Ü., Altun B., Sancak B., Cengiz A.B., Kara A., Ceyhan M., Antibiotic resistance distribution of gramnegative urinary tract infectious agents: single center experience, *Turkish J. Pediatr. Dis.* 2017; doi: 10.12956/TJPD.2017.279
8. Topal Y. Urinary tract infection in children: an assessment between current data. *Ortadoğu Tıp Derg.* 2018;10(1):26-33. doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.391466

The Structure of Causative Agents of Urinary Tract Infection in Children of the Children's City Clinical Hospital No. 2, City of Almaty

Nurgalieva Z. Z. ^{1,2}

MD, PhD, Professor, Chair for Pediatrics

Danaybek B. A. ²

pediatrician

Shadieva D. K. ³

general practitioner

Zulgarnai T. B. ²

pediatrician

Sarkuzhaeva M. B. ³

general practitioner

1 – Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan

2 – Children's City Clinical Hospital № 2, Almaty, Kazakhstan

3 - District hospital of Boroldai village, Almaty region, Kazakhstan

Corresponding Author: Danaybek Bakytgul Anarbekkyzy; **e.mail:** elnur.kamidolla@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The article presents the structure of causative agents of urinary tract infection (UTI) in sick children in the nephrological department of the Children's City Clinical Hospital No. 2 in Almaty, interpreted according to the results of a retrospective analysis of 328 case histories. Based on the study, it was revealed that the most common pathogen is E. coli 35.4% of the total number of sick children. It was determined that girls in the age group from 0 to 3 years get sick 1.8 times more often.

Key words: urinary tract infection, E. coli, children, nephrology, diagnosis, clinical manifestation, bacteriological culture

References

1. Tsygin A.N. Detskaya nefrologiya. [Pediatric nephrology.] Moscow: Litterra; 2010. (In Russ.)
2. Karmazyn B.K., Alazraki A.L., Anupindi S.A., Dempsey M.E., Dillman J.R., Dorfman S.R., et al. Expert panel on pediatric imaging: ACR appropriateness criteria, urinary tract infection-child. *J. Am. Coll. Radiol.* 2017;14(5S): S362-S71..
3. Schlager T.A. Urinary tract infections in infants and children. *Microbiol. Spectr.* 2016;4(5) doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0022-2016.
4. Garout W.A., Kurdi H.S., Shilli A.H., Kari J.A. Urinary tract infection in children younger than 5 years. Etiology and associated urological anomalies. *Saudi Med. J.* 2015;36(4):497-501.
5. Conway P.H., Cnaan A., Zaoutis T., Henry B.V., Grundmeier R.W., Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: Risk factors and association with prophylactic antimicrobials, *J. Am. Med. Assoc.* 2007; 298 (2): 179-186. doi: 10.1001/jama.298.2.179
6. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *American Academy of Pediatrics* 2011; 128(3): 595-610. doi: 10.1542/peds.2011-1330
7. Kömürlüoğlu A., Aykaç K., Özsüreği Y., Başaranoğlu S.T., Biçakçigil A., Liste Ü., Altun B., Sancak B., Cengiz A.B., Kara A., Ceyhan M., Antibiotic resistance distribution of gramnegative urinary tract infectious agents: single center experience, *Turkish J. Pediatr. Dis.* 2017; doi: 10.12956/TJPD.2017.279
8. Topal Y. Urinary tract infection in children: an assessment between current data. *Ortadogu Tıp Derg.* 2018;10(1):26-33. doi: 10.21601/ortadogutipdersisi.391466

Эпидемиологическая и социально-экономическая оценка эффективности программы однократной вакцинации против ветряной оспы детей 6 лет на примере Алтайского края

Передельская Е. А.¹

преподаватель, кафедра эпидемиологии, микробиологии и вирусологии

Сафьянова Т. В.¹

д.м.н., заведующая, кафедра эпидемиологии, микробиологии и вирусологии

Козлов Д. Ю.²

к.ф.-м.н., заведующий, кафедра информатики

Кульшин А. В.²

преподаватель, кафедра теоретической кибернетики и прикладной математики

Хворова Л. А.²

к.т.н., доцент, кафедра теоретической кибернетики и прикладной математики

1 – «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Алтайский край, г. Барнаул.

2 – ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет», Алтайский край, г. Барнаул.

Автор для корреспонденции: Передельская Екатерина Александровна;

e-mail: katrin_05_07_1995@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Введение. Ветряная оспа является одной из самых распространенных и высоко контагиозных инфекций. Так как отечественная вакцина в настоящее время не разработана, а закупка импортной вакцины для плановой вакцинопрофилактики является дорогостоящим вложением государства, возникает необходимость оценки эпидемиологической и социально-экономической эффективности вакцинации. **Цель исследования:** оценить эпидемиологическую и социально-экономическую эффективность программы однократной вакцинации против ветряной оспы детей в возрасте 6 лет на примере Алтайского края. **Материалы и методы.** Материалами являлись отчетные формы № 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в городе Барнаул за 2001-2019 годы. Экономическая оценка осуществлялась на основании МУ 3.3.1878-04 от 04.03.2004 «Экономическая эффективность вакцинопрофилактики». Для оценки эпидемиологической эффективности использовался метод имитационного моделирования. **Результаты.** Стоимость лечения ветряной оспы почти в два раза больше стоимости программы вакцинации. Самоокупаемость вакцинации когорты детей 6 лет жизни против ветряной оспы, проведенной в 2021 г., будет достигнута в течение 2031 г., а в дальнейшем, предотвращенный ущерб будет постоянно возрастать. Экономическая выгода составит около 7,52 млн руб., а предотвращенный ущерб превысит затраты в 1,2 раза. Эпидемиологическая эффективность вакцинации наблюдается через пять лет реализации программы, заболеваемость снижается в 2-2,5 раза. **Выводы.** Учитывая данные литературных источников, целесообразно прививать по программе двукратной когортной вакцинации детей с введением первой дозы вакцины в 12 месяцев и второй дозы в 6 лет. Однако, в регионах, таких как Алтайский край, где ранее вакцинопрофилактики ветряной оспы не было, на начальном этапе внедрения необходимо прививать детей, достигших 6 лет, в целях предупреждения «повзросления» инфекции.

Ключевые слова: ветряная оспа, экономический ущерб, вакцинопрофилактика

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-4-66-79

Для цитирования: Передельская Е. А., Сафьянова Т. В., Козлов Д. Ю., Кульшин А. В., Хворова Л. А. Эпидемиологическая и социально-экономическая оценка эффективности программы однократной вакцинации против ветряной оспы детей 6 лет на примере Алтайского края. *Медицина* 2021; 9(4): 54-67.

Введение

Ветряная оспа (ВО) является одной из самых распространенных и высококонтагиозных инфекций [1,3]. Заболеваемость среди восприимчивых людей составляет более 95% [2,10]. Чаще всего ветряная оспа протекает без серьезных осложнений, с благоприятным прогнозом [4,8]. Однако с каждым годом отмечается увеличение случаев с более тяжелым течением заболевания и, как следствие, увеличением госпитализации [8,16].

На современном этапе ветряная оспа относится к заболеваниям, управляемым средствами специфической профилактики. Так как отечественная вакцина в настоящее время не разработана, а закупка импортной вакцины для плановой вакцинопрофилактики является дорогостоящим вложением государства, возникает необходимость оценки эпидемиологической и экономической эффективности вакцинации [5].

Цель исследования

Цель исследования – оценить эпидемиологическую и социально-экономическую эффективность программы однократной вакцинации против ветряной оспы детей в возрасте 6 лет на примере Алтайского края.

Материалы и методы исследования

В исследовании использовались данные о заболеваемости ветряной оспой из статистических отчетных форм № 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в Алтайском крае за 2001-2019 годы.

Экономическая оценка осуществлялась на основании МУ 3.3.1878-04 от 04.03.2004 «Экономическая эффективность вакцинопрофилактики».

Расчёт стоимости программы вакцинации состоял из двух основных действий:

- 1) определение числа человек, восприимчивых к вирусу ветряной оспы;
- 2) определение стоимости программы вакцинации.

Расчет стоимости случая ветряной оспы (ущерба на один случай) состоит из трёх основных составляющих:

1. ущерб от временной нетрудоспособности;
2. затраты на госпитализацию и на амбулаторные посещения врача;
3. затраты собственных средств родителей на транспортировку, лечение, диагностику и другие расходы.

Данные о населении получены из Федерального агентства государственной статистики по Алтайскому краю. Статистический анализ проводился с помощью программы Microsoft Excel.

Для оценки эпидемиологической эффективности различных схем вакцинации использовался метод имитационного моделирования – метод, позволяющий строить модели, описывающие процессы так, как они проходили бы в действительности. Разработка эпидемиологической модели осуществлялась на языке программирования Python.

Результаты и обсуждение

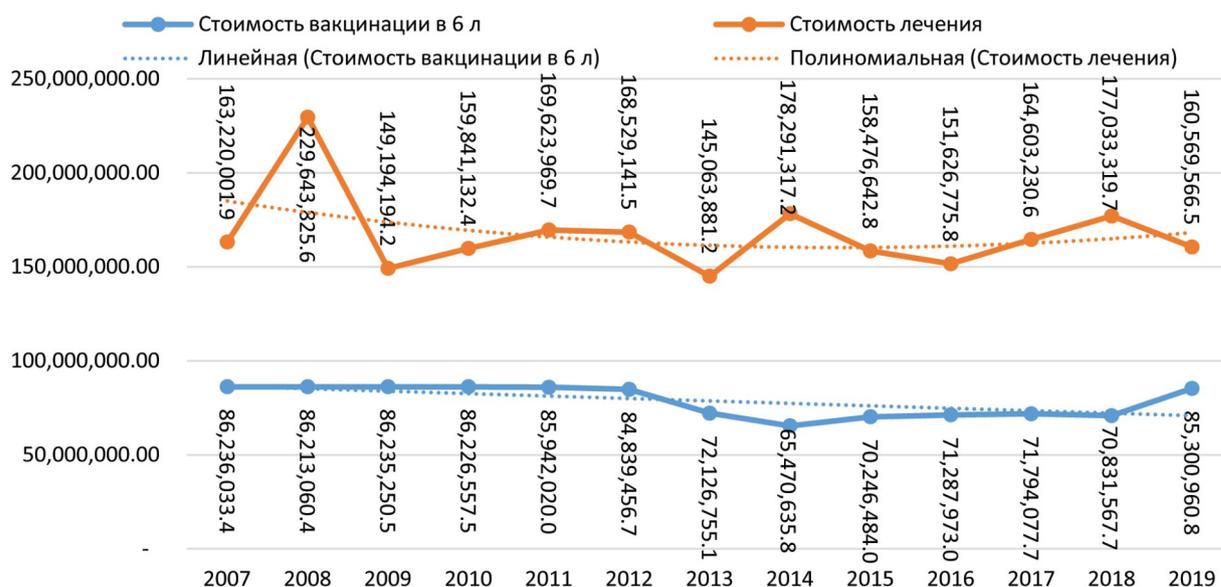
Для проведения оценки экономической эффективности программы вакцинации рассчитано количество людей, восприимчивых к вирусу ветряной оспы. Количество восприимчивых детей принимали равным размеру одной когорты в возрасте 6 лет, с учетом переболевших ранее (от 0 до 6 лет).

Так как, согласно предложенной программе, доза вакцины против ВО вводится в возрасте 6 лет в 2007 г., то с 2001-2007 гг. должна осуществляться регистрация случаев заболевания. Стоимость дозы для вакцинации одного ребенка, принимали равной 2325 рублей. Стоимость осмотра перед вакцинацией не учитывали, предполагая, что вакцинация против ВО будет осуществляться совместно с вакцинацией против кори, краснухи и эпидемического паротита. Согласно рекомендациям ВОЗ, охват вакцинацией принимали – 95% [19]. Согласно литературным данным, при однократной вакцинации эффективность составляет – 80% [11,14].

При учете затрат на вакцинацию учитывались затраты на лечение переболевших детей 0-6 лет, в среднем стоимость лечения составила – 16,84 млн. руб.

Из представленного графика (рис. 1) видно, что стоимость лечения ВО почти в два раза больше стоимости программы вакцинации, что говорит о высокой экономической эффективности данной программы вакцинации.

Рис. 1. Динамика экономических затрат на лечение и вакцинацию ВО населения АК за 2007-2019 гг. с линиями тренда (руб.)



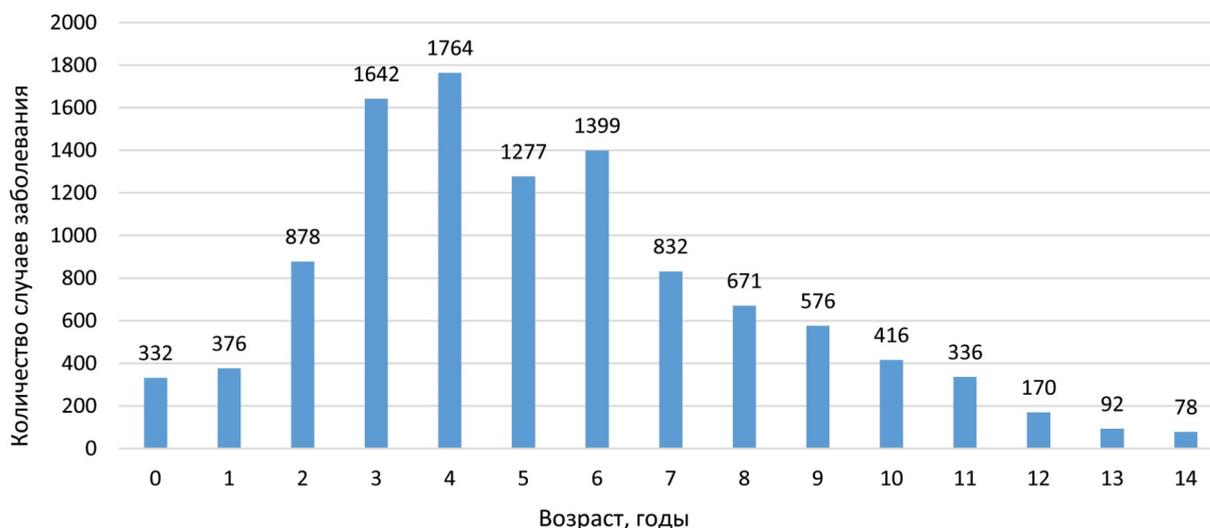
Опираясь на полученные данные, мы произвели перспективный расчет затрат на проведение вакцинации. Планируемая численность прививаемых контингентов соответствовала размеру прогнозируемой возрастной когорты в возрасте 6 лет, с учетом переболевших ранее детей 0-6 лет (табл. 1).

Таблица 1. Стоимость программы вакцинации при ее введении в 2021 г.

Годы	Переболевшие ВО дети до 6 лет	Дети подлежащие вакцинации (не болевшие до 6 лет)	Стоимость однократной вакцинации детей в 6 лет (млн. руб.)	Стоимость лечения переболевших детей до 6 лет (млн. руб.)	Общая стоимость однократной вакцинации в 6 л (млн. руб.)
2021	8229	22438	49,59	17,14	68,75
2022	7895	21564	48,06	16,45	66,04
2023	7805	20444	46,53	16,26	63,28
2024	7710	17510	45,00	16,06	56,33
2025	7691	15667	43,47	16,02	52,06
2026	7668	13817	41,94	15,97	47,75
2027	7668	13924	40,41	15,97	48,00
2028	7668	15086	38,87	15,97	50,67
2029	7668	14783	37,34	15,97	49,97
2030	7668	13721	35,81	15,97	47,53

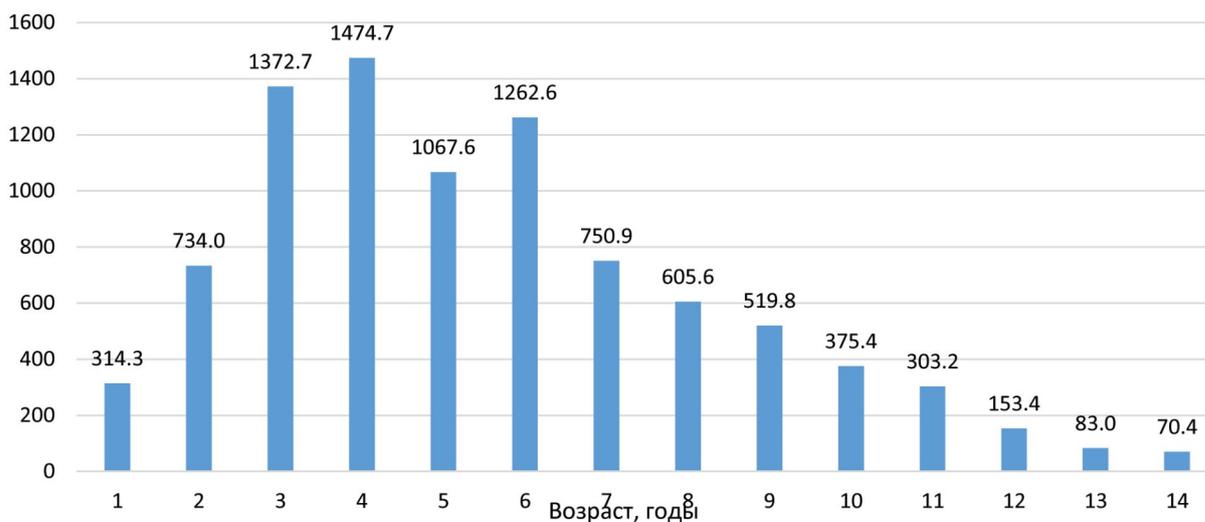
С учетом данных о заболеваемости ВО в АК в среднем за 2001-2019 гг. было рассчитано количество случаев заболеваний, которые следует ожидать в анализируемой когорте при ее взрослении (рис. 2).

Рис. 2. Ожидаемое число заболеваний ВО в анализируемой когорте при ее взрослении (абсолютное количество).



Количество предотвращённых случаев ВО связано с количеством ожидаемых случаев ВО в анализируемой когорте и отличается от него на величину, пропорциональную эффективности вакцины и охвату вакцинацией. При двукратной вакцинации в возрасте 1 года взята эффективность 80% после первой дозы [12] и 95% после второй дозы [18] при 95% охвате вакцинацией (рис. 3).

Рис. 3. Количество предотвращенных случаев ВО в анализируемой когорте при ее взрослении (абсолютное количество).



Поскольку при реализации программы вакцинации часть детей будет провакцинирована как в середине, так и в конце 2021 г., предотвращённый ущерб за 2021 г. в ходе анализа не учитывали.

Для определения экономической эффективности вакцинопрофилактики ВО и самоокупаемости вложений анализировали соотношение затрат на вакцинацию и сумму предотвращенного ущерба (рис. 4).

Рис. 4. Динамика экономических затрат на вакцинацию ВО и предотвращенного ущерба за 2021-2031 гг. с линиями тренда (млн. руб.)



Самоокупаемость вакцинации когорты детей 6 лет жизни против ВО, проведённой в 2021 г., будет достигнута в течение 2031 г. (точка пересечения кумулятивных кривых на графике) а в дальнейшем, предотвращённый ущерб будет постоянно возрастать. Экономическая выгода составит около 7,52 млн руб., а предотвращенный ущерб превысит затраты в 1,2 раза.

Для оценки результативности программы вакцинации построена эпидемиологическая модель с учетом эффективности вакцинации 80% при введении одной дозы [12] (рис. 5).

Средний темп прироста заболеваемости ВО среди детей 0-2 лет составил 3% (рис. 6).

Рост заболеваемости объясняется перераспределением среди наиболее уязвимых групп, в том числе и среди детей 0-2 лет (рис.7).

Средний темп снижения заболеваемости ВО среди детей 3-6 лет – 3%. Медленный темп связан с перераспределением заболеваемости, как и среди детей 0-2 лет.

Средний темп снижения заболеваемости ВО среди детей 7-17 лет составил – 10% (рис. 8), что говорит о ее высокой эффективности для данной возрастной категории детей.

Рис. 5. Динамика заболеваемости ВО детей и взрослых в АК за 10 лет при реализации программы вакцинации (согласно имитационному моделированию).

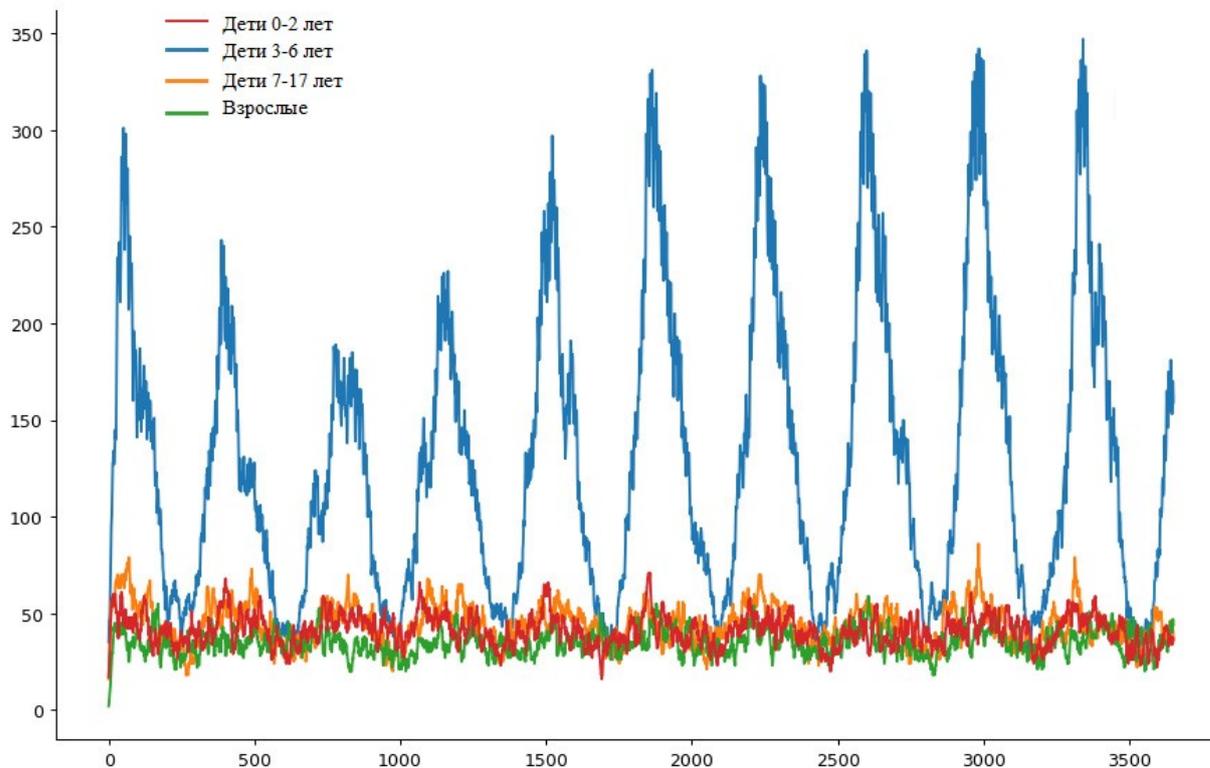


Рис. 6. Динамика заболеваемости ВО детей 0-2 лет в АК за 10 лет при реализации программы вакцинации (согласно имитационному моделированию).

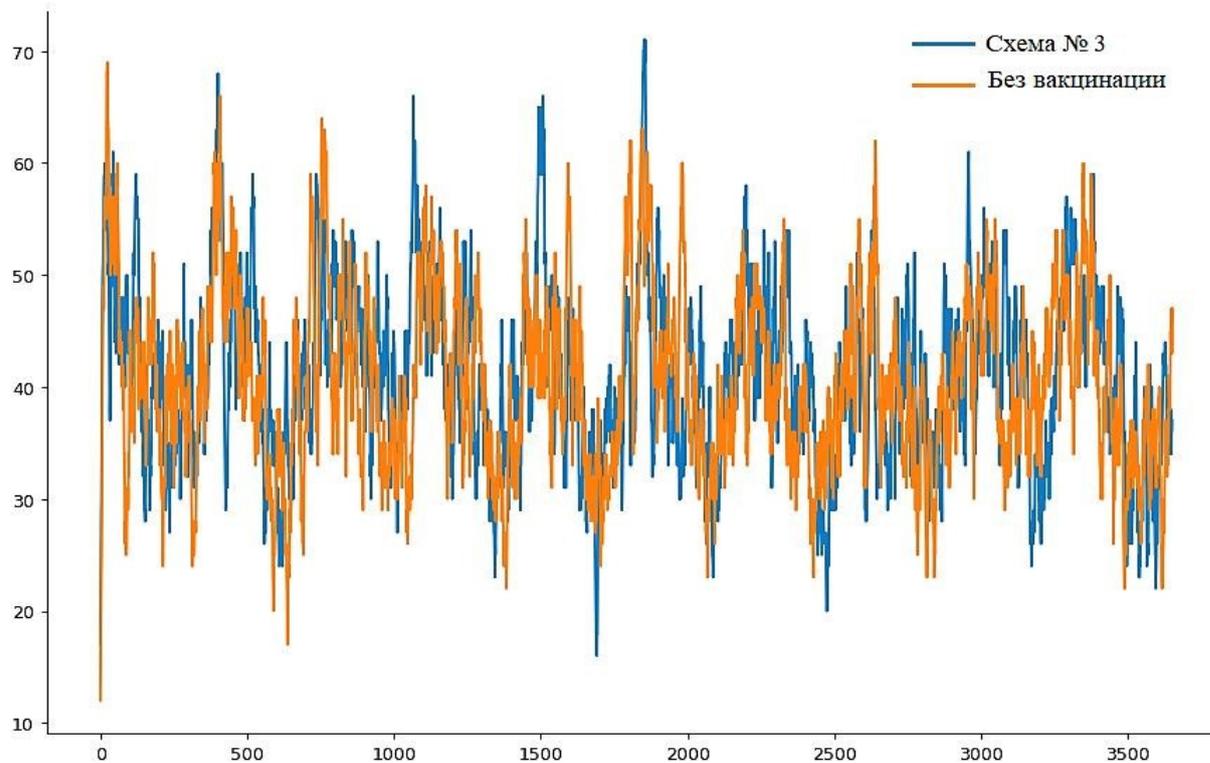


Рис. 7. Динамика заболеваемости ВО детей 3-6 лет в АК за 10 лет при реализации программы вакцинации (согласно имитационному моделированию).

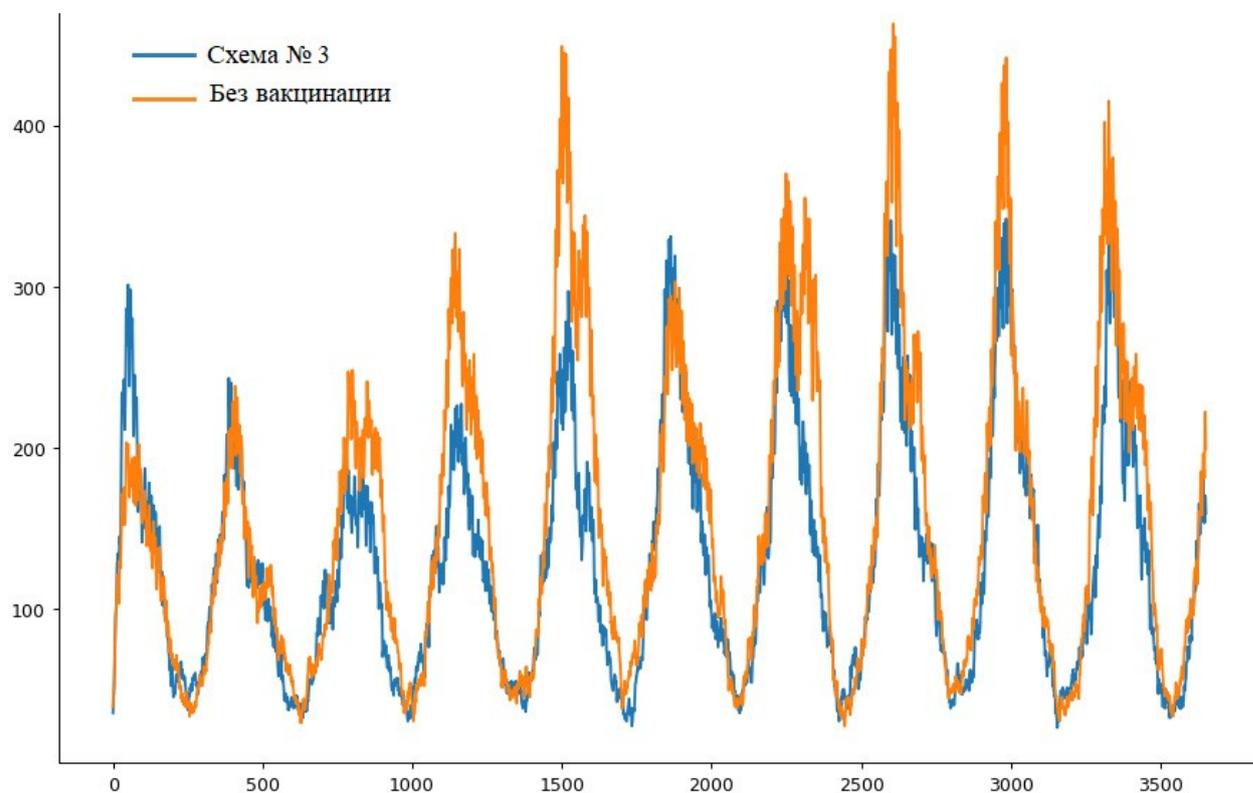
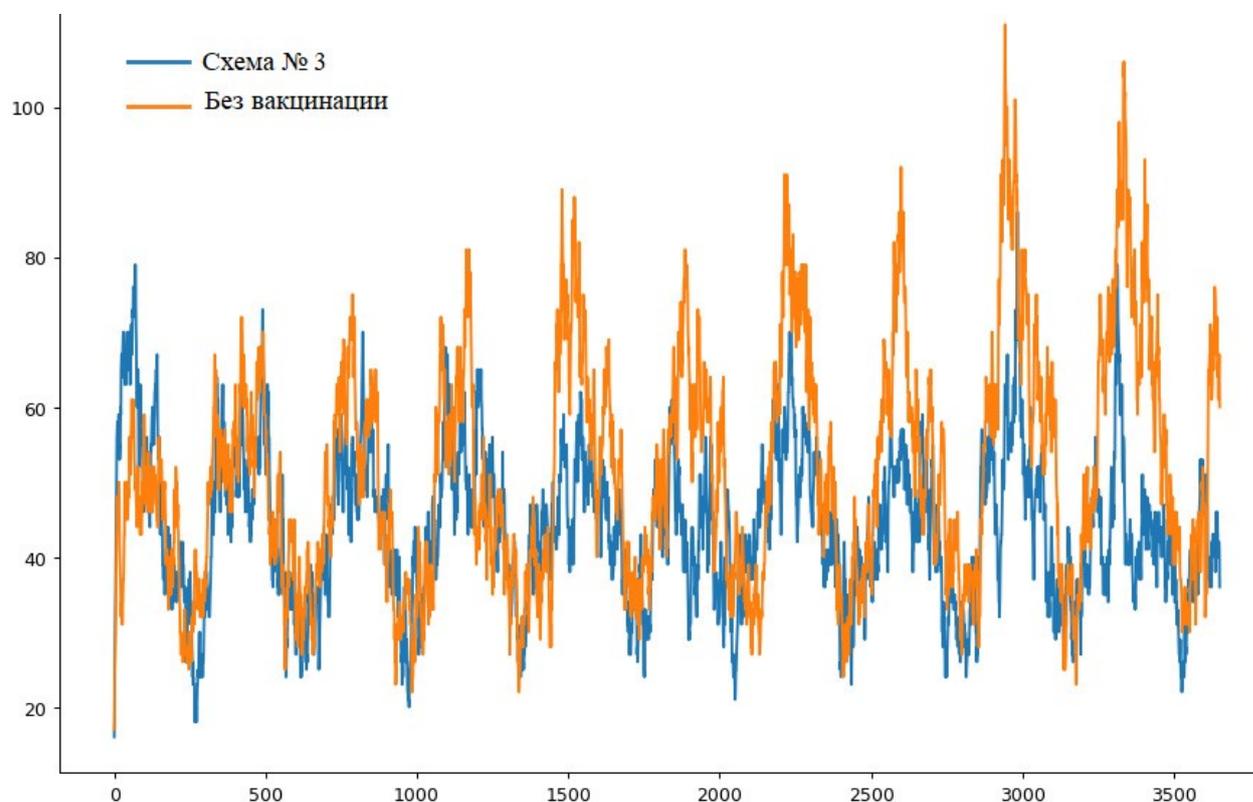


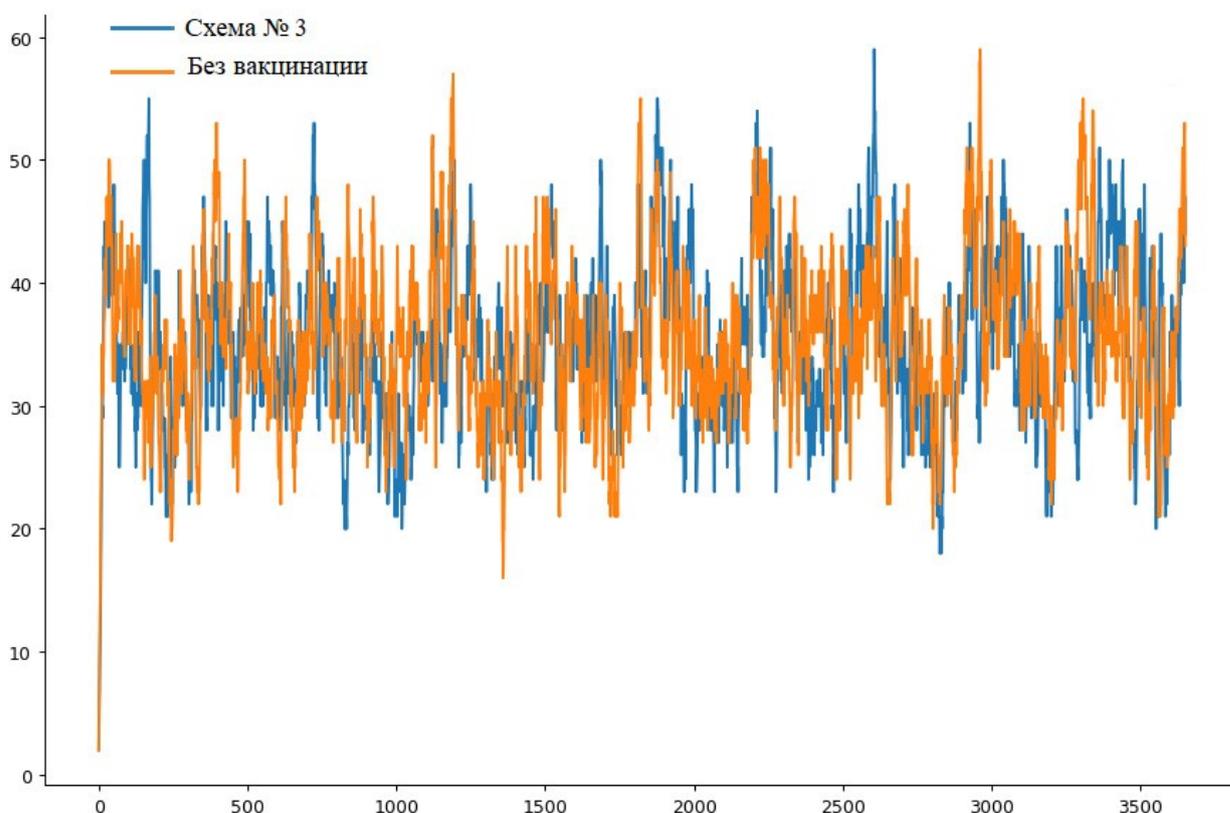
Рис. 8. Динамика заболеваемости ВО детей 7-17 лет в АК за 10 лет при реализации программы вакцинации (согласно имитационному моделированию).



Эпидемиологическая эффективность вакцинации наблюдается через пять лет реализации программы, заболеваемость снижается в 2-2,5 раза.

Средний темп снижения заболеваемости ВО среди взрослых составил 0,5%. Разница между количеством заболевших без вакцинации и при реализации программы не наблюдалась (рис. 9). Причиной является короткий период наблюдения, недостаточность иммунной прослойки и перераспределение заболеваемости среди населения. Однако, результаты моделирования показывают, что программа вакцинации приводит к наиболее раннему снижению заболеваемости подростков, и, вероятнее всего, к такому же эффекту среди взрослых.

Рис. 9. Динамика заболеваемости ВО взрослых в АК за 10 лет при реализации программы вакцинации (согласно имитационному моделированию).



Обсуждение результатов

Основное бремя болезни, вызванной ВО, является экономическим из-за большого количества случаев заболевания [13,17].

В Российской Федерации иммунопрофилактика ветряной оспы осуществляется в рамках Национального календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям [7]. Наиболее эффективной схемой вакцинации считается программа двукратной вакцинации с введением первой дозы вакцины в 12 месяцев и второй дозы в 6 лет [3,4],

однако, затраты на проведение данной программы в два раза больше, чем при программе однократной вакцинации. Схема однократного введения вакцины эффективна при борьбе с тяжелыми случаями [11,14].

«Повзросление» инфекции, тяжелое течение заболевания и как следствие, увеличение частоты госпитализаций [8], доказывает необходимость внедрения вакцинопрофилактики не только среди детского населения, но и среди взрослого.

Многие исследования также показали, что вакцинация способствует значительному снижению частоты госпитализаций, связанных с ВО [15,16]. Также зафиксировано снижение частоты появления осложнений, особенно неврологических [9,10].

Заключение

Самокупаемость программы однократной когортной вакцинации детей с введением одной дозы вакцины в 6 лет будет достигнута в течение десяти лет. Экономическая выгода составит около 7,52 млн. руб., а предотвращенный ущерб превысит затраты в 1,2 раза. Эпидемиологическая эффективность наблюдается через пять лет реализации программы, происходит снижение заболеваемости в 2-2,5 раза, в основном в группе детей 7-17 лет.

Учитывая данные литературных источников, целесообразно прививать по программе двукратной когортной вакцинации детей с введением первой дозы вакцины в 12 месяцев и второй дозы в 6 лет. Однако, в регионах, таких как Алтайский край, где ранее вакцинопрофилактики ветряной оспы не было, на начальном этапе внедрения необходимо прививать детей, достигших 6 лет, в целях предупреждения «повзросления» инфекции.

Литература

1. Афолина Н.М., Михеева И.В. Социально-экономическая значимость инфекционной патологии, обусловленной вирусом *Varicella zoster*. Материалы XXI конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». М., 2019. С. 3.
2. Баликин В.Ф., Философова М.С. Расширение клинического полиморфизма и нарастание тяжести инфекции *Varicella zoster* у детей. Материалы XIII конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». М., 2014. С. 8.
3. Дружинина Т.А., Шошин А.А., Коваль М.В. Особенности эпидемиологии ветряной оспы в Ярославской области. *Санитарный врач* 2017; (3): 22-27.
4. Зрячкин Н.И., Бучкова Т.Н., Чеботарева Г.И. Осложнения ветряной оспы (обзор литературы). *Журнал инфектологии* 2017; 9(3): 117-128.

5. Зрячкин Н.И., Бучкова Т.Н., Елизарова Т.В., Чеботарёва Г.И. Фармакоэкономическое обоснование включения вакцинации против ветряной оспы в региональный календарь профилактических прививок на примере Пензенской области. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22(6): 288-294. doi: 10.18821/1560-9529-2017-22-6-288-294
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок».
8. Ситник Т.Н., Штейнке Л.В., Габбасова Н.В. Ветряная оспа: «повзрослевшая» инфекция. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2018; 17(5): 54-59.
9. Bozzola E., Bozzola M. Varicella complications and universal immunization. *J. Pediatr (Rio J)* 2016; 92(4): 328-330.
10. Streng A., Grote V., Rack-Hoch A., et al. Decline of neurologic varicella complications in children during the first 7 years after introduction of universal varicella vaccination in Germany, 2005-2011. *Pediatr. Infect Dis. J.* 2017; 36(1): 79-86.
11. Lee Y.H., Choe Y.J., Cho S.I., et al. Effects of one-dose varicella vaccination on disease severity in children during outbreaks in Seoul, Korea. *Journal of Korean Medical Science* 2019; 34(10):e 83.
12. Marin M., Marti M., Kambhampati A., et al. Global varicella vaccine effectiveness: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137(3): e 20153741. doi: 10.1542/peds.2015-3741
13. Haugnes H., Flem E., Wisloff T. Healthcare costs associated with varicella and herpes zoster in Norway. *Vaccine* 2019; 37(29):3779-3784. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.05.063
14. Kurugöl Z., Gökçe S. Outbreak of varicella in preschool children despite one-dose vaccination. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2018; 60(1): 56-62.
15. Leung J., Harpaz R. Impact of the maturing varicella vaccination program on varicella and related outcomes in the United States: 1994-2012. *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* 2016; 5(4):395-402. doi: 10.1093/jpids/piv044
16. Siedler A., Dettmann M. Hospitalization with varicella and shingles before and after introduction of childhood varicella vaccination in Germany. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2014; 10(12):3594-600. doi: 10.4161/hv.34426
17. Widgren K., Giesecke J., Lindquist L., et al. The burden of chickenpox disease in Sweden. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16(1):666. doi: 10.1186/s12879-016-1957-5
18. Perella D., Wang C., Civen R., et al. Varicella vaccine effectiveness in preventing community transmission in the 2-dose era. *Pediatrics* 2016; 137(4): e20152802. doi: 10.1542/peds.2015-2802.
19. World Health Organization. Position papers – summary of WHO position papers-recommendations for routine immunization. Immunization, Vaccines and Biologicals. 2018. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf?ua=1 (дата обращения: 16.04.2021).

Epidemiological and Socio-Economic Assessment of the Effectiveness of a Single Vaccination Program Against Chickenpox in Children Aged 6 Years on the Example of the Altai Territory

Peredelskaya E. A.¹

Lecturer, Chair for Epidemiology, Microbiology and Virology

Safyanova T. V.¹

Doctor of Medicine, Head, Chair for Epidemiology, Microbiology and Virology

Kozlov D. Yu.²

Ph.D., Head, Chair for Computer Science

Kulshin A. V.²

Lecturer, Chair for Theoretical Cybernetics and Applied Mathematics

Khvorova L. A.²

PhD, Associate Professor, Chair for Theoretical Cybernetics and Applied Mathematics

1 – Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

2 – Altai State University, Barnaul, Russian Federation

Corresponding author: Peredelskaya Ekaterina Aleksandrovna; **e-mail:** katrin_05_07_1995@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Abstract

Introduction. Chickenpox is one of the most common and highly contagious infections. Since the domestic vaccine has not been developed at the moment, and the purchase of an imported vaccine for routine vaccination is an expensive investment of the state, there is a need to assess the epidemiological and socio-economic effectiveness of vaccination. **Purpose:** to evaluate the epidemiological and socio-economic effectiveness of a single vaccination program against chickenpox in children aged 6 years on the example of the Altai Territory. **Materials and methods.** The materials were the reporting forms No. 2 of the Federal State Statistical Observation "Information on infectious and parasitic diseases" in the city of Barnaul for 2001-2019. The economic assessment was carried out on the basis of MU 3.3.1878-04 of 04.03.2004 "Economic efficiency of vaccination". The method of simulation modeling was used to assess the epidemiological effectiveness. **Results.** The cost of treating chickenpox is almost twice the cost of a vaccination program. The self-sufficiency of vaccination of a cohort of children 6 years of age against chickenpox, carried out in 2021, will be achieved during 2031, and in the future, the damage prevented will constantly increase. The economic benefit will amount to about 7.52 million rubles, and the prevented damage will exceed the costs by 1.2 times. The epidemiological effectiveness of vaccination is observed after five years of the program implementation, the incidence decreases 2-2.5 times. **Conclusions.** Taking into account the data of literary sources, it is advisable to vaccinate children according to the program of double cohort vaccination with the introduction of the first dose of the vaccine at 12 months and the second dose at 6 years. However, in regions such as the Altai Territory, where previously there was no vaccination of chickenpox, at the initial stage of implementation it is necessary to vaccinate children over 6 years of age in order to prevent the "maturation" of the infection.

Keywords: chicken pox, economic damage, vaccination

References

1. Afonina N.M., Miheeva I.V. Social'no-ekonomicheskaya znachimost' infekcionnoj patologii, obuslovennoy virusom Varicella zoster. [Socio-economic significance of infectious pathology caused by the Varicella zoster virus]. Materialy XXI kongressa pediatrov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye problemy pediatrii». [Materials of the XXI Congress of Pediatricians of Russia with international participation "Topical problems of pediatrics"] Moscow, 2019. (In Russ.)
2. Balikin V.F., Filosofova M.S. Rasshirenie klinicheskogo polimorfizma i narastanie tyazhesti infekcii Varicella zoster u detej. [Expansion of clinical polymorphism and increasing severity of Varicella zoster infection in children]. Materialy XIII kongressa detskih infekcionistov Rossii «Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii i vakcinoprofilaktiki». [Materials of the XIII Congress of Pediatric Infectious Diseases of Russia "Topical issues of infectious pathology and vaccination"]. Moscow, 2014. (In Russ.)
3. Druzhinina T.A., Shoshin A.A., Koval' M.V. Osobennosti epidemiologii vetryanoj ospy v Yaroslavskoj oblasti. [Features of the epidemiology of varicella in the Yaroslavl region]. *Sanitarnyj vrach [Sanitarian]* 2017; (3): 22-27. (In Russ.)
4. Zryachkin N.I., Buchkova T.N., Chebotareva G.I. Oslozhneniya vetryanoj ospy (obzor literatury). [Complications of varicella (literature review)]. *Zhurnal infektologii [Journal of Infectology]* 2017; 9(3): 117-128. (In Russ.)
5. Zryachkin N.I., Buchkova T.N., Elizarova T.V., Chebotareva G.I. Farmakoekonomicheskoe obosnovanie vklucheniya vakcinacii protiv vetryanoj ospy v regional'nyj kalendar' profilakticheskikh privivok na primere Penzenskoj oblasti. [Pharmacoeconomical justification for the inclusion of vaccination against chickenpox in the regional calendar of preventive vaccinations on the example of the Penza region]. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni [Epidemiology and infectious diseases]* 2017; 22(6): 288-294. doi: 10.18821/1560-9529-2017-22-6-288-294 (In Russ.)
6. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2020 godu: Gosudarstvennyj doklad. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020: State report]. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266 (In Russ.)
7. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 06.12.2021 № 1122n «Ob utverzhdenii nacional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok, kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam i poryadka provedeniya profilakticheskikh privivok». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1122n dated 06.12.2021 "On approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications and the procedure for preventive vaccinations"]. (In Russ.)
8. Sitnik T.N., Shtejnke L.V., Gabbasova N.V. Vetryanaya ospa: «povzroslevshaya» infekciya. [Chickenpox: "matured" infection]. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika [Epidemiology and preventive vaccination]* 2018; 17(5): 54-59. (In Russ.)
9. Bozzola E., Bozzola M. Varicella complications and universal immunization. *J. Pediatr (Rio J)* 2016; 92(4): 328-330.
10. Streng A., Grote V., Rack-Hoch A., et al. Decline of neurologic varicella complications in children during the first 7 years after introduction of universal varicella vaccination in Germany, 2005-2011. *Pediatr. Infect Dis. J.* 2017; 36(1): 79-86.
11. Lee Y.H., Choe Y.J., Cho S.I., et al. Effects of one-dose varicella vaccination on disease severity in children during outbreaks in Seoul, Korea. *Journal of Korean Medical Science* 2019; 34(10):e 83.
12. Marin M., Marti M., Kambhampati A., et al. Global varicella vaccine effectiveness: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137(3): e 20153741. doi: 10.1542/peds.2015-3741

13. Haugnes H., Flem E., Wisloff T. Healthcare costs associated with varicella and herpes zoster in Norway. *Vaccine* 2019; 37(29):3779-3784. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.05.063
14. Kurugöl Z., Gökçe S. Outbreak of varicella in preschool children despite one-dose vaccination. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2018; 60(1): 56-62.
15. Leung J., Harpaz R. Impact of the maturing varicella vaccination program on varicella and related outcomes in the United States: 1994-2012. *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* 2016; 5(4):395-402. doi: 10.1093/jpids/piv044
16. Siedler A., Dettmann M. Hospitalization with varicella and shingles before and after introduction of childhood varicella vaccination in Germany. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2014; 10(12):3594-600. doi: 10.4161/hv.34426
17. Widgren K., Giesecke J., Lindquist L., et al. The burden of chickenpox disease in Sweden. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16(1):666. doi: 10.1186/s12879-016-1957-5
18. Perella D., Wang C., Civen R., et al. Varicella vaccine effectiveness in preventing community transmission in the 2-dose era. *Pediatrics* 2016; 137(4): e20152802. doi: 10.1542/peds.2015-2802.
19. World Health Organization. Position papers – summary of WHO position papers-recommendations for routine immunization. Immunization, Vaccines and Biologicals. 2018. Available at: http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf?ua=1 (Retrieved: 16.04.2021).

Оценка реализуемой стратегии обеспечения эпидемиологического контроля заболеваемости клещевым энцефалитом и риккетсиозом на территории Алтайского края в 2000-2019 гг.

Тимонин А. В.

*преподаватель, кафедра эпидемиологии, микробиологии и вирусологии
ORCID: 0000-0002-1048-6791*

Широкоступ С. В.

*д.м.н., доцент, директор Института общественного здоровья и профилактической медицины
ORCID: 0000-0003-4492-2050*

Лукьяненко Н. В.

*д.м.н., профессор, кафедра эпидемиологии, микробиологии и вирусологии
ORCID: 0000-0002-0003-5145*

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Тимонин Андрей Викторович, **e-mail:** sekttor@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В статье представлены результаты проведенного исследования по оценке реализуемой на территории Алтайского края стратегии обеспечения эпидемиологического контроля заболеваемости клещевым энцефалитом и сибирским клещевым тифом в период с 2000 по 2019 гг. В рамках исследования были построены и проанализированы тернарные графики визуализации используемой в регионе стратегии профилактических и противоэпидемических мероприятий в отношении данных инфекций, а именно влияние факторов вакцинации, серопротекции и акарицидных обработок на формирование уровня заболеваемости клещевым энцефалитом. Представлены результаты регрессионного анализа зависимости данных факторов с показателями заболеваемости исследуемыми нозологиями. Рассчитаны перспективные объемы текущих профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, клещевой вирусный энцефалит, клещевой риккетсиоз, сибирский клещевой тиф, регрессионный анализ, тернарные графики, клещевые инфекции, природно-очаговые инфекции

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-4-68-75

Для цитирования: Тимонин А. В., Широкоступ С. В., Лукьяненко Н. В. Оценка реализуемой стратегии обеспечения эпидемиологического контроля заболеваемости клещевым энцефалитом и риккетсиозом на территории Алтайского края в 2000-2019 гг. *Медицина* 2021; 9(4): 68-75.

Введение

Алтайский край входит в число эндемичных регионов России по клещевым природно-очаговым инфекциям, особое место среди которых занимают клещевой энцефалит (КЭ) и

клещевые риккетсиозы (КР), в частности сибирский клещевой тиф (СКТ). Данные инфекции широко распространены по территории региона и повсеместно регистрируются среди местного населения. Физико-географическое разнообразие, характеризующее отдельные районы в границах региона, благоприятно сказывается на сосуществовании паразитарных систем текущих инфекций, что зачастую приводит к формированию сочетанных очагов клещевых природно-очаговых инфекций, в частности КЭ + КР [1,2,4-6,8,10].

Уровень заболеваемости КЭ и СКТ, характерный для каждой отдельной территории, зависит от множества самых различных естественных и антропогенных факторов, а также от реализуемых в данном районе профилактических и противоэпидемических мероприятий, в частности вакцинопрофилактики и серопрфилактики КЭ, акарицидных обработок территорий массового посещения населением с целью уничтожения клещей-переносчиков вируса КЭ, возбудителя СКТ и других клещевых инфекций [3,7,9].

Несмотря на ежегодно проводимые превентивные мероприятия в отношении текущих инфекций, заболеваемость КЭ и КР остается высокой, а в отношении СКТ регион занимает лидирующие позиции. Сложившаяся ситуация обеспечивает возможность проведения ретроспективного анализа с целью оценки реализуемой в регионе стратегии обеспечения эпидемиологического контроля заболеваемости КЭ и СКТ за 2000-2019 гг.

Цель исследования

Цель исследования – оценить реализуемую в 2000-2019 гг. стратегию обеспечения эпидемиологического контроля заболеваемости населения Алтайского края в отношении КЭ и СКТ, с возможными вариантами оптимизации.

Материалы и методы

Исследование было проведено с использованием данных Центра гигиены и эпидемиологии в Алтайском крае, Федеральной службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Министерства здравоохранения Алтайского края, Федеральной службы статистики по Алтайскому краю, а также данных форм статистической отчетности №2 «Сведения об инфекционной заболеваемости» в Алтайском крае за 2000-2019 гг. Статистическая обработка данных была проведена в программах Microsoft Excel и Statistica 12.0. В проведении анализа использовался расчет абсолютных и относительных показателей, средних величин (\bar{X}), ошибки репрезентативности ($\pm m$), критерия достоверности различия (p), критерия Фишера (f).

Результаты и обсуждение

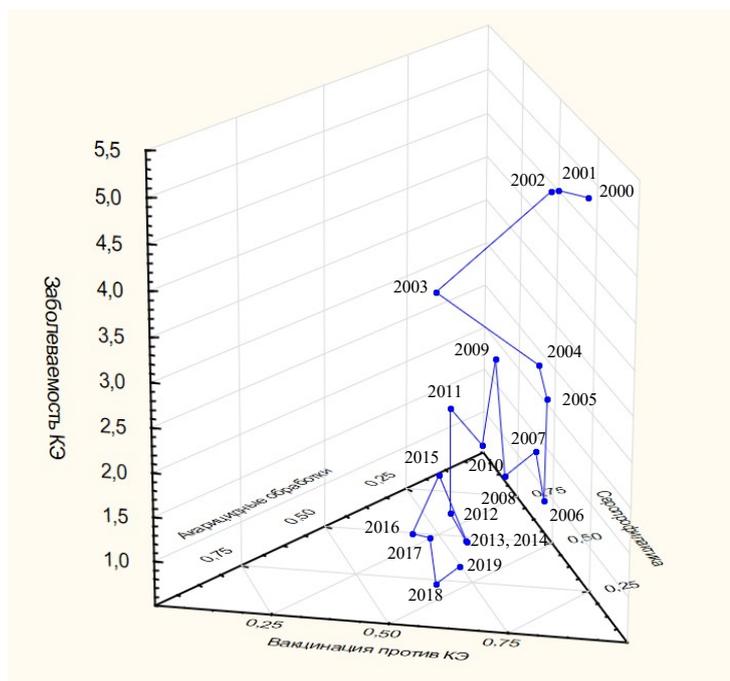
В исследуемый период с 2000 по 2019 гг. динамика заболеваемости клещевым энцефалитом (КЭ) и сибирским клещевым тифом (СКТ) на территории Алтайского края характеризовалась тенденцией к снижению показателей: для КЭ в 4,5 раза с $5,20 \pm 0,44$ ‰ до $1,16 \pm 0,22$ ‰ ($p < 0,001$); для СКТ – в 2,6 раза с $57,17 \pm 1,47$ ‰ до $22,29 \pm 0,98$ ‰ ($p < 0,001$). Несмотря на существующую тенденцию к снижению уровня заболеваемости текущими инфекциями среди населения региона, её показатели оставались высокими и в обоих случаях превышали средний многолетний общероссийский показатель за исследуемый период. В целях обеспечения оптимизации существующих мер эпидемиологического контроля заболеваемости КЭ и СКТ, в том числе расчёта необходимых объёмов проводимых превентивных мероприятий, был использован метод множественной регрессии, также были построены и проанализированы тернарные графики визуализации используемой в регионе стратегии профилактических и противоэпидемических мероприятий в отношении данных инфекций.

Для проведения множественной регрессии были взяты факторы, отражающие меры эпидемиологического контроля за текущими инфекциями: в отношении КЭ – это показатели вакцинации, показатели серопротекции иммуноглобулином, площадь акарицидных обработок территорий; в отношении СКТ – только площадь акарицидных обработок территорий. Построив модель множественной регрессии зависимости данных мероприятий и заболеваемости КЭ и СКТ, для каждого из анализируемых факторов был рассчитан коэффициент регрессии. Так для анализируемых факторов в отношении КЭ были рассчитаны следующие коэффициенты регрессии: фактор вакцинация ($-0,00074$), серопротекция ($-0,0085$), акарицидные обработки ($-0,00016$). В отношении СКТ коэффициент парной линейной регрессии для фактора акарицидных обработок составлял $-0,0156$. Полученные коэффициенты регрессии свидетельствовали о том, на сколько, и в какую сторону, изменится показатель заболеваемости КЭ или СКТ в случае изменения анализируемого фактора на единицу. Например, в случае увеличения объёмов проводимых акарицидных обработок в границах территорий массового посещения людьми на 100 га (при коэффициенте регрессии: $-0,0156$), заболеваемость СКТ может снизиться на $1,56$ ‰.

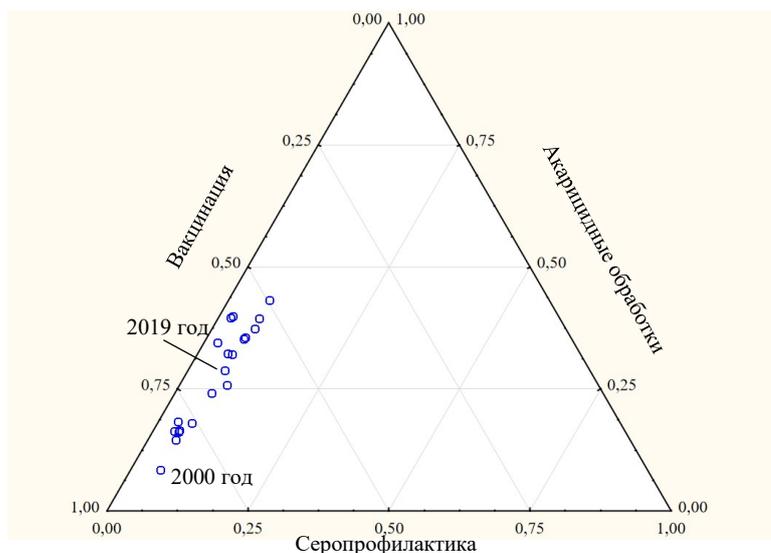
В отношении КЭ существовало несколько используемых мер эпидемиологического контроля, совместное действие которых было направлено на снижение показателей заболеваемости. Для оценки вклада каждого из этих факторов (вакцинация, серопротекция, акарициды) в формирование заболеваемости КЭ, а также для определения гармоничности уже существующей в регионе стратегии обеспечения эпидемиологической безопасности, были построены трехмерные диаграммы рассеяния, графически отражающие изменения показателей заболеваемости в зависимости от объёмов проводимых анализируемых мероприятий. Визуальный анализ полученного тернарного графика позволил оценить эффективность и гармоничность проводимой на территории стратегии обеспечения эпидемиологической безопасности в отношении КЭ.

Рассеянность целевых значений на графике была обусловлена неравномерным изменением объемов проводимых мероприятий в разные периоды, что способствовало изменению доли вклада рассматриваемых факторов в формирование уровня заболеваемости. Сложившаяся ситуация могла стать причиной негармоничности реализуемой в данный период в регионе стратегии обеспечения эпидемиологической безопасности, что, в свою очередь, могло быть обусловлено недостаточностью финансовых ресурсов, направленных на реализацию профилактических и противоэпидемических мероприятий в регионе в разные периоды времени (рис. 1).

Рис. 1. Тернарный график реализуемой в Алтайском крае стратегии профилактических и противоэпидемических мероприятий в отношении КЭ.



а – 3D-проекция;

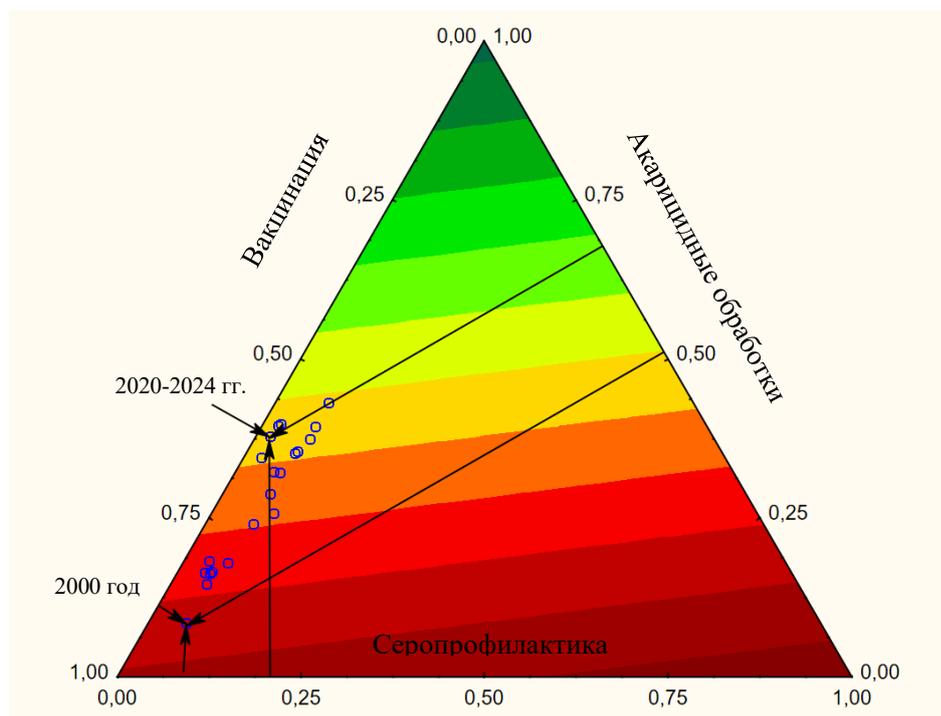


б – 2D-проекция.

В результате смещения целевых значений графика в анализируемом поле трехмерного пространства можно было судить об увеличении вклада одного фактора в изменение уровня заболеваемости и снижении вклада других факторов. Так, в течение исследуемого периода (2000-2019 гг.) в структуре факторов, способствующих снижению заболеваемости КЭ в Алтайском крае, были отмечены следующие особенности: существенный вклад доли факторов серопротекции и планомерное снижение вклада доли акарицидных обработок, небольшой рост доли фактора вакцинации.

Анализ полученных тернарных графиков, а также расчёт коэффициентов множественной (в случае КЭ) и парной регрессии (в случае СКТ) позволил внести коррективы в имеющуюся региональную стратегию обеспечения эпидемиологической безопасности в отношении анализируемых инфекций на территории региона. В отношении КЭ, в рамках оптимизации предлагалось увеличить долю вакцинации и акарицидных обработок в структуре анализируемых факторов, что, в свою очередь, позволит снизить долю серопротекции за счет увеличения количества привитого населения и снижения показателей обращаемости по поводу присасывания клеща (рис. 2).

Рис. 2. Тернарный график перспективной стратегии профилактических и противоэпидемических мероприятий в отношении КЭ в Алтайском крае на 2020-2024 годы (2D).



Так при увеличении объёмов вакцинации в отношении КЭ в Алтайском крае на 18% до 5552,27⁰/₀₀₀₀, увеличении объёмов проводимых акарицидных обработок территорий массового посещения людьми на 28,7% до 3484,7 га возможно будет добиться снижения заболеваемости КЭ в регионе до 0,26±0,4⁰/₀₀₀₀. В отношении СКТ увеличение объёмов акарицидных обработок на 28,7% позволит снизить заболеваемость на 15,60⁰/₀₀₀₀ до

6,69⁰/₀₀₀₀. Оптимизированная стратегия характеризуется изменением долевого соотношения проводимых мер в пользу первичной профилактики.

Заключение

Построение тернарных графиков визуализации зависимости проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий с уровнем заболеваемости, а также выполнение регрессионного анализа могут позволить провести оценку эффективности и гармоничности реализуемой в регионе за исследуемый период стратегии обеспечения эпидемиологической безопасности населения в отношении КЭ и СКТ, а также рассчитать возможные варианты по оптимизации проводимых мероприятий.

В течение исследуемого периода (2000-2019 гг.) в структуре факторов, способствующих снижению заболеваемости КЭ в Алтайском крае, был отмечен существенный вклад доли факторов серопрофилактики и планомерное снижение вклада доли акарицидных обработок, небольшой рост доли фактора вакцинации.

В рамках оптимизированной стратегии предлагалось увеличить вклад доли мер первичной профилактики: вакцинации против КЭ на 18% до 5552,27 ⁰/₀₀₀₀, акарицидных обработок на 28,7% до 3484,7 га, что позволит снизить заболеваемость КЭ до 0,26±0,4⁰/₀₀₀₀, СКТ – на 15,60⁰/₀₀₀₀ до 6,69⁰/₀₀₀₀ (p<0,01).

Литература

1. Злобин В.И., Рудаков Н.В., Малов И.В. Клещевые трансмиссивные инфекции. Новосибирск: Наука, 2015. 224 с.
2. Пеньевская Н.А., Рудакова С.А., Рудаков Н.В., Коломенский А.П. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, в северных районах Омской области. *Пермский медицинский журнал* 2009; 26(5): 32-39.
3. Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В., Рудакова С.А. Проблемные аспекты оценки эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики клещевого энцефалита. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2018; 17(5): 78-88.
4. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е., Оберт А.С. Клещевой риккетсиоз и риккетсии группы клещевой пятнистой лихорадки в России. Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2011. 232 с.
5. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Транквилевский Д.В., и др. Особенности эпидемической ситуации по сибирскому клещевому тифу и другим клещевым риккетсиозам в Российской Федерации, прогноз на 2019 г. *Проблемы особо опасных инфекций* 2019; (1): 89-97.
6. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е., и др. Риккетсии и риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки в Сибири. Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2012. 288 с.

7. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Пеньевская Н.А., Транквиловский Д.В., и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевым риккетсиозам в Российской Федерации в 2010-2019 гг. и прогноз на 2020 г. *Проблемы особо опасных инфекций* 2020; (1): 61-68.
8. Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Рудакова С.А. Трансмиссивные клещевые инфекции в Российской Федерации. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии* 2015; 27: 6-9.
9. Ястребов В.К., Рудаков Н.В., Шпынов С.Н. Трансмиссивные клещевые природно-очаговые инфекции в Российской Федерации: тенденции эпидемического процесса, актуальные вопросы профилактики. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)* 2012; 111(4): 91-93.
10. Estrada-Peña A., de la Fuente J. The ecology of ticks and epidemiology of tick-borne viral diseases. *Antiviral research* 2014; 108: 104-128. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.05.016

Assessment of the Implemented Strategy for Ensuring the Epidemiological Control of the Incidence of Tick-Borne Encephalitis and Rickettsiosis in the Altai Territory in 2000-2019

Timonin A. V.

Lecturer, Chair for Epidemiology, Microbiology and Virology
ORCID: 0000-0002-1048-6791

Shirokostup S. V.

Doctor of Medicine, Assistant Professor, Director, Institute for Public Health and Prevention Medicine
ORCID: 0000-0003-4492-2050

Lukyanenko N. V.

Doctor of Medicine, Professor, Chair for Epidemiology, Microbiology and Virology
ORCID: 0000-0002-0003-5145

Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russian Federation

Corresponding Author: Timonin Andrey Viktorovich, e-mail: sektor@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The article presents the results of a study on the assessment of the strategy implemented in the Altai Territory for ensuring the epidemiological control of the incidence of tick-borne encephalitis and Siberian tick-borne typhus in the period from 2000 to 2019. Within the framework of the study, ternary graphs visualizing the strategy of preventive and anti-epidemic measures used in the region in relation to these infections were constructed and analyzed, namely the influence of vaccination factors, seroprophylaxis and acaricidal treatments on the incidence of tick-borne encephalitis. The results of the regression analysis of the dependence of these factors on the incidence rates of the studied nosologies are presented. The prospective scope of preventive and anti-epidemic measures has been calculated.

Key words: tick-borne encephalitis, tick-borne viral encephalitis, tick-borne rickettsiosis, Siberian tick-borne typhus, regression analysis, ternary plots, tick-borne infections, natural focal infections

References

1. Zlobin V.I., Rudakov N.V., Malov I.V. Kleshchevye transmissivnye infekcii. [Tick-borne transmissible infections.] Novosibirsk: Nauka, 2015. (In Russ.)
2. Pen'evskaya N.A., et al. Infekcii, peredayushchiesya iksodovymi kleshchami, v severnyh rajonah Omskoj oblasti. [Infections transmitted by ixodid ticks in the northern regions of the Omsk region.] *Permskij medicinskij zhurnal [Perm medical journal]* 2009; 26(5): 32-39. (In Russ.)
3. Pen'evskaya N.A., Rudakov N.V., Rudakova S.A. Problemnye aspekty ocenki epidemiologicheskoy effektivnosti vakcinoprofilaktiki kleshchevogo encefalita. [Problematic aspects of assessing the epidemiological effectiveness of vaccine prophylaxis of tick-borne encephalitis.] *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika [Epidemiology and vaccine prophylaxis]* 2018; 17(5): 78-88. (In Russ.)
4. Rudakov N.V., et al. Kleshchevoj rickettsioz i rickettsii gruppy kleshchevoj pyatnistoj lihoradki v Rossii. [Tick-borne rickettsiosis and rickettsia of the group of tick-borne spotted fever in Russia.] Omsk: ID «Omskij nauchnyj vestnik», 2011. (In Russ.)
5. Rudakov N.V., et al. Osobennosti epidemicheskoy situacii po sibirskomu kleshchevomu tifu i drugim kleshchevym rickettsiozam v Rossijskoj Federacii, prognoz na 2019 g. [Peculiarities of the epidemic situation in Siberian tick-borne typhus and other tick-borne rickettsioses in the Russian Federation, forecast for 2019.] *Problemy osobo opasnyh infekcij [Problems of especially dangerous infections]* 2019; (1):89-97. (In Russ.)
6. Rudakov N.V., et al. Rickettsii i rickettsiozy gruppy kleshchevoj pyatnistoj lihoradki v Sibiri. [Rickettsia and rickettsioses of the tick-borne spotted fever group in Siberia.] Omsk: ID «Omskij nauchnyj vestnik», 2012. (In Russ.)
7. Rudakov N.V., et al. Epidemiologicheskaya situaciya po kleshchevym rickettsiozam v Rossijskoj Federacii v 2010-2019 gg. i prognoz na 2020 g. [The epidemiological situation of tick-borne rickettsioses in the Russian Federation in 2010-2019 and forecast for 2020.] *Problemy osobo opasnyh infekcij [Problems of especially dangerous infections]* 2020; (1): 61-68. (In Russ.)
8. Rudakov N.V., Yastrebov V.K., Rudakova S.A. Transmissivnye kleshchevye infekcii v Rossijskoj Federacii. [Transmissible tick-borne infections in the Russian Federation.] *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii [Far Eastern journal of infectious pathology]* 2015; 27: 6-9. (In Russ.)
9. Yastrebov V.K., Rudakov N.V., Shpynov S.N. Transmissivnye kleshchevye prirodno-ochagovye infekcii v Rossijskoj Federacii: tendencii epidemicheskogo processa, aktual'nye voprosy profilaktiki. [Transmissible tick-borne natural focal infections in the Russian Federation: trends in the epidemic process, topical issues of prevention.] *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk) [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]* 2012; 111(4): 91-93. (In Russ.)
10. Estrada-Peña A., de la Fuente J. The ecology of ticks and epidemiology of tick-borne viral diseases. *Antiviral research* 2014; 108: 104-128. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.05.016

Связь между потреблением каннабиса и психозами – современный взгляд на проблему. Повествовательный обзор литературы

Колгашкин А. Ю.¹

С.Н.С.

ORCID 0000-0002-5592-4521

Надеждин А. В.^{1,2}

к.м.н., в.н.с., врач-психиатр, консультационно-диагностическое отделение¹; доцент²

ORCID 0000-0003-3368-3170

Тетенова Е. Ю.¹

к.м.н., в.н.с., врач-психиатр, консультационно-диагностическое отделение

ORCID 0000-0002-9390-621X

Вдовин А. С.¹

заведующий клиническим филиалом

Юсупов А. А.¹

заведующий, отделение неотложной наркологической помощи

Соборникова Е. А.^{1,2}

к.м.н., врач-психотерапевт¹, доцент²

Алексеюк В. В.¹

врач психиатр-нарколог, отделение неотложной наркологической помощи

ORCID 0000-0002-6882-6875

Андрюшин Д. А.¹

врач психиатр-нарколог, отделение неотложной наркологической помощи

Барсукова А. А.¹

врач психиатр, отделение неотложной наркологической помощи

Дереш С. В.¹

врач психиатр-нарколог, отделение

Зайцева А. В.¹

врач психиатр-нарколог, отделение неотложной наркологической помощи

Зверков П. П.¹

врач психиатр-нарколог, отделение неотложной наркологической помощи

Надеждин С. А.¹

н.с.

Ненашева А. С.¹

врач психиатр-нарколог, отделение неотложной наркологической помощи

Сивцов И. Г.¹

врач психиатр-нарколог, отделение неотложной наркологической помощи

Соболев С. С.¹

врач психиатр-нарколог, отделение неотложной наркологической помощи

1 – ФГБУ «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы
2 – ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России

Автор для корреспонденции: Колгашкин Алексей Юрьевич; **e-mail:** krambol15@mail.ru
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В настоящее время каннабис является наиболее распространенным наркотическим веществом в мире. В последнее время отмечается либерализация антинаркотического законодательства в части, касающейся каннабиса, а также рост содержания в нем активного компонента – тетрагидроканнабинола. Настоящий обзор посвящен мало изученной в отечественной науке теме – употреблению каннабиса и связанным с ним психотическими расстройствами. Материалы исследования: публикации в базах данных Pubmed и РИНЦ. Рассматриваются следующие темы: употребление каннабиса и психотические расстройства; альтернативные взгляды на причинно-следственную связь между употреблением каннабиса и психотическими расстройствами, гендерные особенности развития психотических расстройств; генетическая предрасположенность к развитию психотических расстройств у лиц, употребляющих каннабис; проблемы употребления каннабиса в подростковом возрасте; возможные причины употребления каннабиса; суицидальное поведение потребителей каннабиса; взаимосвязь потребления каннабиса и табака; клинические аспекты работы с употребляющими каннабис пациентами с психотическими расстройствами; перспективные направления тематических исследований. В отсутствие отечественных исследований по указанным темам подобный краткий обзор может позволить специалистам-аддиктологам сформировать общее представление о проблеме.

Ключевые слова: каннабис, психозы, шизофрения, тетрагидроканнабинол, каннабидиол, психотические расстройства

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-4-76-100

Для цитирования: Колгашкин А. Ю., Надеждин А. В., Тетенова Е. Ю., Вдовин А. С., Юсупов А. А., Соборникова Е. А., Алексеюк В. В., Андрюшин Д. А., Барсукова А. А., Дереш С. В., Зайцева А. В., Зверков П. П., Надеждин С. А., Ненашева А. С., Сивцов И. Г., Соболев С. С. Связь между потреблением каннабиса и психозами – современный взгляд на проблему. Повествовательный обзор литературы. *Медицина* 2021; 9(4): 76-100.

Введение

На сегодняшний день каннабис является наиболее широко распространенным наркотиком в мире. По оценке Всемирного доклада ООН по наркотикам, в 2019 году его хотя бы однократно употребило примерно 4% населения Земли в возрасте от 15 до 64 лет, что составляет приблизительно 200 миллионов человек [1].

По данным Европейского центра мониторинга потребления наркотиков (EMCDDA) распространенность потребления каннабиса в течение жизни приблизительно в пять раз превышает показатели для других наркотических средств [2].

В связи с расширением легальных рынков этого вещества в Канаде, США, Уругвае и других странах мира, число его пользователей может возрасти и далее [3]. При этом, по данным ежегодного доклада УНП ООН все большая часть молодежи как в Европе, так и в США полагает, что употребление каннабиса не сопряжено с риском и опасностью для

здоровья [4]. Феномен недооценки связанных с каннабисом рисков подтверждает и ряд зарубежных экспертов [5–7].

По экспертным оценкам, в настоящее время около 13 миллионов человек в мире испытывают зависимость от каннабиса, что составляет два миллиона лет потерянной жизни с поправкой на нетрудоспособность (DALY, Disability-Adjusted Life Years). Это расстройство наиболее распространено среди молодых людей в странах с более высоким уровнем дохода [8].

Исследователи отмечают, что в настоящее время население США в целом все чаще воспринимает каннабис как безвредное вещество [5]. В то же время большая часть публикаций, посвященных исследованию воздействия каннабиса на организм человека, поддерживает утверждение о том, что, с точки зрения тяжести и прогрессирования психических заболеваний, каннабис приносит больше вреда, нежели пользы. Помимо краткосрочных и долгосрочных рисков психических заболеваний, следует иметь в виду и другие побочные эффекты от употребления этого вещества. Так, например, как при остром, так и при хроническом употреблении марихуаны могут быть нарушены когнитивные способности индивида [9].

Природным источником каннабиноидов является растение *Cannabis Sativa*. Оно содержит 2 основных каннабиноида: дельта 9 тетрагидроканнабинол (ТГК), приводящий к интоксикации и вызывающий беспокойство, эйфорию, нарушения когнитивных функций, а также психотипоподобные (подозрительность, измененное восприятие) и негативные (амотивацию, апатию) симптомы; а также каннабидиол (КБД), который, как считается, не вызывает зависимости и в настоящее время изучается в качестве возможного противовоспалительного, анксиолитического и антипсихотического средства [7,10,11].

Большинство традиционных форм каннабиса, таких как марихуана или гашиш, которые использовались в 1960-х и 1970-х годах, содержали менее 4% ТГК и, зачастую, такую же долю КБД. Однако в настоящее время во многих странах они вытеснены более сильными сортами, содержащими в среднем 16% ТГК. КБД в них практически не обнаруживается, так как растение не может одновременно производить оба каннабиноида в высоких концентрациях [12,13].

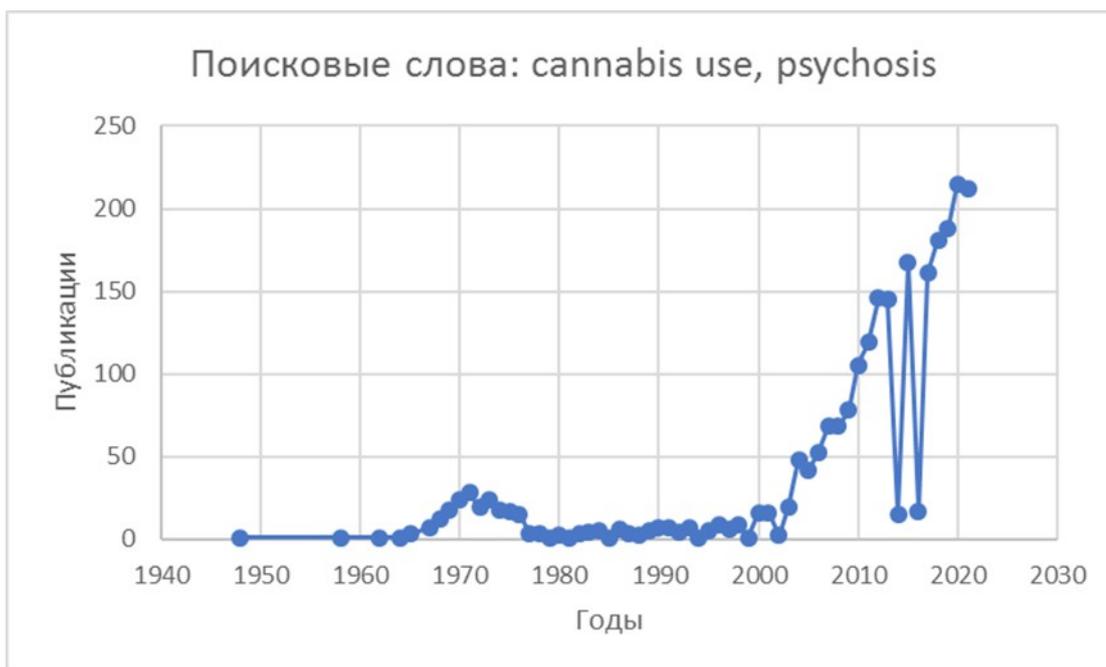
По некоторым данным употребление традиционного гашиша не увеличивает риск возникновения психоза, что можно объяснить тем, что более низкое содержание ТГК в продукте сочетается с присутствием КБД [6]. При этом в современных сильнодействующих сортах каннабиса КБД практически отсутствует [14]. Растущее понимание влияния экзогенных каннабиноидов на эндоканнабиноидную систему и компоненты этой системы, нарушаемых при шизофрении, дает объяснения связи между каннабисом и психозом. Однако неясными остаются точный механизм или механизмы, с помощью которых каннабиноиды вызывают психоз у людей. Понимание этих механизмов важно не только

для изучения психоза, индуцированного каннабисом, но и для понимания феномена психоза в целом [6].

Связь между употреблением каннабиса и психотическими симптомами, такими как паранойя и галлюцинации, была впервые описана свыше 150 лет тому назад французским психиатром Моро (Moreau) [11].

Несмотря на то, что взаимосвязь между каннабисом и психозом привлекала внимание ученых уже достаточно давно, серьезный интерес к той роли, которую его потребление может играть в развитии острого психоза и шизофрении, возник лишь в 1960-1970-е годы, когда использование этого вещества стало распространяться все более широко [15], что подтверждает и динамика научных публикаций по указанной тематике. Например в поисковой системе Pubmed согласно статистике, по ключевым словам «cannabis use, psychosis» до 1965 года выявлено всего 7 работ, затем отмечался небольшой всплеск в период 1968-1976 годов, когда ежегодно публиковалось около 20 работ с пиком в 1971 году (28 публикаций). Последующее затишье – не более 7 статей в год – продолжалось до 2000 года, после чего произошел резкий рост – с 16 в 2001 до 215 в 2020 году (рис. 1).

Рис.1. Динамика появления тематических публикаций в системе Pubmed.



При этом, как отмечают Colizzi и Murray, даже сегодня эпидемиология и клиника потребления каннабиса изучается значительно менее активно, чем потребление алкоголя или иных психоактивных веществ, используемых в рекреационных целях [12]. Следует отметить, что, по данным отечественной базы данных РИНЦ, исследования по аналогичной тематике в русскоязычном сегменте наркологической литературы отсутствуют. Одной из возможных причин этого является факт запрета каннабиса на территории Российской Федерации, хотя само психоактивное вещество в стране доступно

и активно употребляется. Так, по данным Киржановой и др., в структуре психоактивных веществ, выявленных у учащихся образовательных учреждений, более половины случаев (53,4%) составляли каннабиноиды [16].

В этой связи представляется полезным предложить вниманию отечественных специалистов краткий обзор современных публикаций, освещающих связь между употреблением каннабиса и психозами. Данные по синтетическим каннабиноидам в данном обзоре не приводятся.

Материалы и методы

В отборе источников для своей работы авторы отдавали предпочтение метаанализам и систематическим обзорам, опубликованным за последние 5 лет. Поиск материалов проводился по базам данных PubMed и РИНЦ. На первом этапе на соответствие тематике обзора рассматривались заголовки и рефераты статей, а, в случае их релевантности, анализировались уже полнотекстовые версии. Всего, по поисковым словам «cannabis use, psychosis» за период с 2017 по 2021 год в базе данных PubMed было выявлено 816 публикаций. После исключения экспертами нерелевантных источников было отобрано 42 статьи, использованные при подготовке настоящего обзора. Поиск в базе данных РИНЦ, по поисковым словам, «каннабис, психоз», как уже указывалось выше, релевантных результатов не принес.

Каннабис и психотические расстройства

Первое, ставшее классическим, проспективное исследование с целью изучения того, является ли каннабис причиной возникновения психоза было опубликовано в 1987 году Andreasson et al. на основе анализа базы данных медицинских карт новобранцев шведской армии [17]. Любопытна связанная с этим исследованием история. Андреассона заинтересовали сообщения психиатров о том, что пациенты с психозом, употреблявшие каннабис, после выписки из клиники госпитализировались повторно, причем их состояние при этом ухудшалось, а не улучшалось. Руководитель Андреассона вспомнил, что в подвале их института уже 15 лет лежит никому не нужный архив медицинской документации новобранцев, который со дня на день собираются уничтожить, и предположил, что собранные там данные могут пролить свет на связь между употреблением каннабиса и психозом. В результате работы с архивными данными была установлена сильная ассоциация между уровнем потребления каннабиса и последующим развитием шизофрении [15].

Отмечается, что в связи с ростом потребления каннабиса, растет число автомобильных аварий и психозов, вызванных воздействием этого психоактивного вещества [18].

Поскольку шизофрения приводит к чрезвычайно высокому бремени для общества, очевидно, что вопросу о том, увеличивает ли употребление каннабиса риск ее развития уделяется много внимания [8].

Датское исследование психозов, индуцированных каннабисом и иными психоактивными веществами в период 1994-2016 годов, отмечает, что, в то время как общая заболеваемость психозами, вызванными употреблением психоактивных веществ, в исследуемый период оставалась относительно стабильной, ежегодная заболеваемость психозами, вызванными употреблением каннабиса, с 2006 года неуклонно росла. Такжеросло количество двойных диагнозов шизофрении и расстройств, обусловленных употреблением каннабиса. В то же время заболеваемость алкоголь-индуцированными психозами неуклонно снижалась [19].

Обращает на себя внимание отсутствие в настоящее время глобальных оценок заболеваемости психозами, вызванными употреблением каннабиса, несмотря на увеличение числа публикаций, посвященных оценке распространенности употребления каннабиса, связанных с этим расстройств и бремени болезней. При этом отмечается, что, если общая распространенность потребления каннабиса среди населения останется стабильной, это не означает, что показатели психозов, индуцированных каннабисом, будут следовать этой тенденции. Подобная ситуация объясняется ограниченной доступностью продуктов каннабиса с низким содержанием ТГК, что, в свою очередь может увеличить риск развития психозов и шизофрении у потребителей [8].

Согласно критериям DSM-V, диагноз психотического расстройства, индуцированного каннабисом, ставится при наличии у пациента галлюцинаций, бреда или обоих указанных состояний. При этом галлюцинации и/или бред развиваются во время или вскоре после интоксикации каннабисом и приводят к клинически значимому дистрессу или нарушениям в социальной, профессиональной или других важных сферах жизнедеятельности. При этом каннабис рассматривается как агент, способный вызвать наблюдаемое расстройство и это расстройство не объясняется в большей степени иным психотическим расстройством, не вызванным каннабисом (например, предшествующей шизофренией). Если симптомы длятся более одного месяца, следует рассмотреть диагноз, отличный от психотического расстройства, индуцированного каннабисом [20].

В современной литературе выделяются три гипотезы, объясняющие потенциальную связь между каннабисом и шизофренией: 1. Каннабис может спровоцировать шизофрению у человека, у которого болезнь не развилась бы, если бы он не подвергался воздействию наркотика. 2. Лица с предрасположенностью к шизофрении употребляют каннабис для смягчения продромальных симптомов шизофрении. 3. Развитие шизофрении объясняется иными факторами, например детской травмой или генетической предрасположенностью [21].

Ряд авторов также отмечает, что среди больных шизофренией широко распространено употребление каннабиса, оно приводит к более раннему началу психоза, усилению тяжести симптомов, преждевременной смертности, более высокому уровню рецидивов, более длительной госпитализации, а также неблагоприятным прогнозам исходов терапии, когнитивным нарушениям и снижению качества жизни [18]. Употребление каннабиса после психотического дебюта является важным предиктором плохого прогноза терапии из-за низкой приверженности и неадекватной реакции на нейролептики, наблюдаемые у потребителей каннабиса [22].

Некоторые исследователи утверждают, что злоупотребление любыми психоактивными веществами связано с повышенным риском развития шизофрении в более позднем возрасте. Подобный риск является значительным даже через 10-15 лет после постановки диагноза злоупотребления, при этом наиболее сильной является ассоциация шизофрении с употреблением алкоголя и каннабиса [23].

Также было установлено, что у лиц с клинически высоким риском развития психоза употребление каннабиса распространено шире, чем у здоровых представителей контрольной группы [18]. В лабораторных исследованиях одна доза ТГК вызывала преходящие психотические симптомы у большей доли людей с шизофренией, чем у здоровых добровольцев [7]. Проведенный Sánchez-Gutiérrez метаанализ подтвердил, что употребление каннабиса действует как фактор риска ухудшения когнитивных функций у пациентов с низким порогом возникновения первого психотического эпизода [24]. Steur также отмечает, что изменение поведения по отношению к употреблению каннабиса может послужить своего рода стратегией снижения риска возникновения психозов [25].

Высказано мнение о том, что употребление каннабиса предсказывает риск рецидива, а не рецидив предсказывает употребление каннабиса [7].

В систематическом обзоре Hindley было продемонстрировано, что даже однократное введение ТГК вызывает значительное усиление позитивных психотических симптомов, при этом при внутривенном введении психоактивного вещества эффект более выражен, чем при его вдыхании. Это показывает, что способ введения изменяет силу воздействия ТГК, хотя эта связь может искажаться величиной дозы или скоростью введения вещества [11].

У пациентов, употреблявших каннабис и впервые госпитализированных с психозом, возраст госпитализации был ниже, чем у пациентов, не употреблявших указанное вещество, что демонстрирует провоцирующую роль каннабиса в появлении психотических симптомов [26].

Проспективные эпидемиологические исследования неоднократно демонстрировали, что употребление каннабиса связано с повышенным риском последующего возникновения как психотических симптомов, так и шизофреноподобных психозов. При этом

наибольший риск представляет раннее начало употребления, ежедневное употребление марихуаны с высоким содержанием ТГК [6,7,12,14,19,20]. Результаты общеевропейского исследования роли употребления каннабиса в развитии психотических расстройств также подтвердили предыдущие данные о вредном влиянии на психическое здоровье ежедневного употребления каннабиса, особенно сортов с высоким содержанием ТГК [27].

Наряду с ранним началом употребления каннабиса определенную роль в развитии у пациента психического расстройства играл и положительный семейный анамнез психического заболевания. В то же время у пациентов с более высоким социально-экономическим статусом, более поздним возрастом первого употребления и воздержанием от каннабиса после первого психотического эпизода прогноз лечения был более благоприятным [28].

По данным обзора, подготовленного Farris, почти половина людей с клинически высоким риском возникновения психоза хотя бы раз в жизни употребляли каннабис [18]. У пациентов с установленным диагнозом шизофрении употребление каннабиса коррелирует как с более ранним началом психоза, так и с повышенной вероятностью его возникновения, а также с более интенсивными симптомами шизофрении [29].

Большое количество источников показывает связь между злоупотреблением каннабисом с употреблением других наркотиков, психозами, расстройствами настроения, тревожными расстройствами и расстройствами личности. При этом наиболее убедительные доказательства потенциальной причинно-следственной связи существуют между употреблением каннабиса и психотическими расстройствами [5].

При этом некоторые исследователи предполагают, что лица с непсихотическими психическими расстройствами также будут чаще употреблять каннабис, чем лица без подобных расстройств. Они воздерживаются от проведения несомненной связи между употреблением каннабиса и непсихотическими психическими расстройствами, предполагая, что в их основе могут лежать иные факторы [30].

Степень риска развития психоза в результате употребления каннабиса расценивается разными авторами в достаточно широком диапазоне. Так, например, Ortiz-Medina полагает, что каннабис удваивает риск развития психоза у подверженных ему лиц [31]. В то же время Wright демонстрирует, что у молодых людей, употребляющих каннабис с высоким содержанием ТГК, наблюдается трехкратное увеличение подверженности риску психического расстройства по сравнению с лицами, каннабис не употреблявшими [7]. Еще более высокую оценку риска дает Patel, отмечая четырехкратный рост психозов у лиц, массивно потребляющих каннабис и двукратный у тех, кто потребляет его на среднем уровне в сравнении с лицами, не применяющими указанное психоактивное вещество [22].

В уже упоминавшемся выше масштабном общеевропейском исследовании воздействия каннабиса на возникновение психотических расстройств было отмечено, что, лица,

ежедневно употреблявшие марихуану с высоким содержанием ТГК, по сравнению с не употреблявшими имели в среднем в четыре раза более высокие шансы развития психоза, причем в Лондоне эти шансы были в пять раз выше, а в Амстердаме – в девять. Также продемонстрировано, что ежедневное употребление каннабиса с высоким содержанием ТГК ассоциировалось с двукратным ростом отношения шансов возникновения психотического расстройства. По мнению исследователей, отказ от ежедневного употребления каннабиса способен на 20% сократить возникновение новых случаев подобных состояний [27].

По мнению некоторых исследователей, любое употребление каннабиса в течение жизни связано с 1,4-кратным, а зависимость от каннабиса с 3,4-кратным увеличением риска развития психотического заболевания [22,32]. К несколько иным результатам пришла группа исследователей, изучавших воздействие употребления каннабиса на заболеваемость психозами в Европе. По их данным, вероятность психотического расстройства среди лиц, употребляющих каннабис ежедневно, была в 3,2 раза выше чем у тех, кто никогда его не употреблял. В то же время те, кто употреблял каннабис с высоким содержанием ТГК, имели в 1,6 раза более высокую вероятность психоза по сравнению с лицами, никогда не употреблявшими указанное психоактивное вещество [27]. Постоянное употребление каннабиса после первого эпизода шизофрении, по данным, приводимым Wright, увеличивало риск рецидива в 2,2 раза. Эта же группа исследователей выявила, что у 28 до 45% лиц, которым первоначально диагностировался психоз, вызванный употреблением психоактивных веществ, затем развивались шизофрения или биполярное расстройство. В этой связи явные психотические симптомы в контексте употребления каннабиса могут служить предвестниками синдромального заболевания и требовать медицинского вмешательства [7].

Альтернативный взгляд на причинно-следственную связь между каннабисом и психотическими расстройствами

Beckmann et al. указывают, что взаимосвязь между употреблением психоактивных веществ и психозом сложна, и вопрос о том, насколько эта корреляция является причинно-следственной, остается спорным. Лица, предрасположенные к развитию первичных психотических расстройств, могут также иметь предрасположенность к употреблению психоактивных веществ, и/или употребление психоактивных веществ может ускорить течение основного психотического расстройства [33].

С другой стороны, фактор, вызывающий возникновение болезни зависимости, не обязательно в дальнейшем поддерживает течение этой болезни [9].

В научной литературе продолжаются споры о том, является ли употребление каннабиса причиной возникновения шизофрении, или здесь наличествует некая общая уязвимость

организма к обоим указанным факторам [20]. Экспериментальные исследования на здоровых людях показывают, что каннабис и его активный ингредиент – ТГК, могут вызывать преходящие, дозозависимые психотические симптомы, а также ряд связанных с психозом поведенческих, когнитивных и психофизиологических эффектов. При этом психогенные эффекты могут быть смягчены КБД [6].

В систематическом обзоре метаанализов и систематических обзоров, проведенном Hasan, отмечается, что потребители каннабиса имеют дозозависимый риск развития психоза, при этом заболевание у них начинается примерно на 2-3 года раньше, чем у лиц, не употребляющих указанное психоактивное вещество. Пациенты с психотическими расстройствами имеют более высокую распространенность употребления каннабиса и связанных с этим расстройств здоровья по сравнению с населением в целом. Употребление каннабиса может ухудшить течение психотических расстройств (например, частоту рецидивов или количество госпитализаций), а сами эти заболевания чаще возникают именно у лиц, потребляющих марихуану. При этом авторы работы затруднились сделать вывод о причинно-следственной связи между употреблением каннабиса и возникновением психозов [32]. В свою очередь, Sideli отмечает возможность существования обратной причинно-следственной связи, поскольку в некоторых исследованиях сообщается, что депрессия и тревога приводят к большему потреблению каннабиса [14].

Некоторые исследователи указывают, что выявленная связь между употреблением каннабиса и риском развития психоза не являлась значимой. Делается предположение, что у многих людей употребление каннабиса уже оказало свое влияние, переводя их в категорию лиц с высоким клиническим риском развития психоза. Это, в частности, подтверждается тем, что свыше половины подобных пациентов употребляют указанное психоактивное вещество, что выше, чем в общей популяции [18].

Более компромиссная точка зрения заключается в том, что, хотя причинно-следственная связь между каннабисом и психотическими расстройствами неизвестна, практика показывает, что употребление этого наркотического вещества связано с негативным прогнозом развития заболевания [34].

Patel утверждает, что каннабис сам по себе не вызывает шизофрению или психоз, однако данные лонгитюдальных исследований подтверждают причинно-следственную связь между указанным психоактивным веществом и психозом [22]. Вместе с тем отмечается, что страдающие психозом лица, употребляющие каннабис, имеют более тяжелую симптоматику, более высокий уровень госпитализаций и сниженное психосоциальное функционирование по сравнению с теми, кто его не употребляет [31,35].

В проведенном в Австралии исследовании указывается, что эпидемиологические данные не подтверждают ожидаемое увеличение заболеваемости шизофренией при увеличении

употребления каннабиса в течение трех десятилетий, что можно было бы предполагать, если бы увеличение употребления каннабиса было напрямую связано с шизофренией [7].

Обращает на себя внимание другое мнение, что продолжительность и частота употребления каннабиса, раннее начало его употребления, а также клинические генетические факторы не могут быть связаны с возникновением хронического психоза из-за употребления каннабиса. В данном случае исследователи склонны выделять такие факторы, как отсутствие в анамнезе истории употребления продуктов каннабиса с высоким содержанием ТГК, а также психических расстройств до употребления каннабиса. Авторы не находят связи между хроническим психозом и употреблением марихуаны, считая, что начало психоза вообще связано с неизвестными факторами [36].

В другом исследовании указывается на неоднозначность ситуации, поскольку индивиды могут быть предрасположены к развитию аддиктивного расстройства в силу различных биологических и социальных факторов. Наличие сопутствующего психического расстройства еще более усложняет ситуацию, поскольку первоначально полученное положительное подкрепление и последующее облегчение синдрома отмены могут маскироваться под «самолечение» [9].

Гендерные особенности

Гендерным особенностям развития психотических заболеваний у лиц, употребляющих каннабис, уделяется сравнительно мало внимания. При этом затрагивающие этот вопрос исследователи, как правило, считают мужской пол фактором риска. Так, например, Hasan отмечает, что в целом мужчины чаще употребляют каннабис, а также злоупотребляют им, что приводит к тому, что среди больных с психотическими заболеваниями мужчины встречаются чаще женщин. В то же время он добавляет, что в рассмотренных им публикациях явного влияния пола на заболеваемость не отмечается [32]. Ряд исследователей полагает, что мужской пол может быть фактором риска развития психоза при употреблении каннабиса [7,29]. В то же время Hamilton отмечает, что наше понимание связи между каннабисом и шизофренией у женщин ограничивается тем фактом, что исследования употребления каннабиса проводятся в основном среди мужской популяции Европы и Северной Америки, несмотря на употребление этого психоактивного вещества в большинстве стран мира [21].

Генетическая предрасположенность

Исследователями до сих пор не достигнут консенсус относительно факта наличия или отсутствия генетической предрасположенности к развитию психоза в результате употребления каннабиса. Так, например, Murray отмечает, что генетическая

предрасположенность к шизофрении объясняет только небольшую долю употребления каннабиса среди населения в целом или среди пациентов. Это ставит под сомнение утверждение о том, что те люди, у которых вследствие употребления каннабиса развивается психоз, в любом случае были обречены на развитие шизофрении, и употребление ими каннабиса было просто эпифеноменом подобной предрасположенности [6].

Такой же точки зрения придерживается и Hamilton, заявивший, что генетические исследования до сих пор не смогли дать правдоподобного объяснения о наличии биологического или генетического фактора, проясняющего направление связи между каннабисом и шизофренией [21].

Хотя возможная связь с генетическими вариациями не отрицает связи между употреблением каннабиса и психозом, она намного более нюансирована, чем считалось ранее [7]. Существует определенное перекрытие между генами, отвечающими за предрасположенность к шизофрении и за употребление наркотиков, однако его недостаточно для того, чтобы полностью объяснить существующую между этими явлениями взаимосвязь [12].

Генетические факторы, вероятно играют важную роль в связи между употреблением каннабиса и психотическими расстройствами [37]. Ряд исследователей утверждает, что располагают данными о том, что употребление каннабиса, и, в первую очередь содержащегося в нем ТКК, приводит к более ранней диагностике психоза и шизофрении в генетически предрасположенных или подверженных риску группах населения [22,38].

Также высказывается мнение, что употребление каннабиса может рассматриваться как стрессор для генетически уязвимых лиц [24]. Считается, что люди с более сильной генетической предрасположенностью к шизофрении могут с большей вероятностью начать употребление каннабиса, употреблять его более регулярно и в больших количествах в течение своей жизни [18]. Предполагается, что развитие психоза и употребление каннабиса могут быть связаны с таким генетическим компонентом как полиморфизм COMT Val158Met, однако эта гипотеза требует дальнейшего изучения [29]. Также было выявлено несколько специфических вариантов генов, связанных с DRD210, AKT111 и COMT12, значительно увеличивающих риск развития психотического расстройства при употреблении каннабиса. При этом неизвестно, может ли каннабис вызвать хронический синдром *de novo*, то есть у лица, у которого отсутствуют другие выявленные предрасполагающие факторы [39].

Высказывается и компромиссная точка зрения – анализ ряда наборов генетических данных человека с использованием менделевской рандомизации показал, что генетические факторы риска употребления каннабиса и шизофрении положительно коррелируют. В то же время, любое исследование генетической связи между употреблением каннабиса и психозом не может установить причинно-следственной связи

между ними, основанной исключительно на унаследованных генах, поскольку индивиды будут в течение своей жизни подвергаться воздействию множества факторов окружающей среды, которые могут повлиять как на употребление каннабиса, так и на симптомы психоза [8].

Употребление каннабиса в подростковом возрасте

Современные исследователи уделяют большое внимание проблеме употребления каннабиса подростками как одному из факторов возникновения психозов. Эпидемиологические данные ясно демонстрируют, что интенсивное употребление каннабиса, особенно сильнодействующих видов, увеличивает риск психозов, особенно у тех, кто начинает употреблять их в раннем подростковом возрасте. Так, например, проведенное в новозеландском Данидине когортное исследование показало, что у лиц, начавших употреблять каннабис в возрасте 18 лет или позже, к 26 годам наблюдалось лишь незначительное увеличение риска развития шизофреноподобного психоза. При этом среди тех, кто начал употреблять каннабис в возрасте 15 лет или старше этот риск увеличивался в четыре раза. Возможное объяснение заключается в том, что, когда подростки начинают употреблять каннабис, их мозг все еще продолжает развиваться. Воздействие препарата на головной мозг несовершеннолетнего может привести к необратимому нарушению эндоканнабиноидной системы и неблагоприятному воздействию на функции мозга [6,7,24,27].

Если рассматривать исследования, изучавшие эволюцию уровней ТГК в каннабисе за последние несколько десятков лет, можно предположить, что в более ранних работах влияние каннабиса на психозы могло недооцениваться. По-видимому, молодые люди, недавно подвергшиеся воздействию высоких доз каннабиса, имеют более высокий риск возникновения психоза, нежели предыдущие поколения, подвергавшиеся воздействию более низких доз ТГК [13].

У подростков с низким порогом развития психоза употребление каннабиса даже в низких дозах может спровоцировать нарушение регуляции эндоканнабиноидной системы и ускорить возникновение позитивных, негативных, аффективных и когнитивных психотических симптомов [24].

Исследователи отмечают отсутствие у молодых пациентов, употребляющих психоактивные вещества, единого признака, отличающего психозы, вызванные употреблением психоактивных веществ, от первичных психотических расстройств. Зачастую только наличие или отсутствие психотических симптомов в течение длительных периодов абстиненции (при условии ее достижения), определяет необходимость дальнейшего лечения психоза. При этом психозы, вызванные употреблением психоактивных веществ, часто характеризуются более поздним возрастом начала,

большей критичностью к симптомам психоза, меньшим количеством или более слабой выраженностью негативных симптомов, а также отсутствием или незначительным присутствием случаев психоза в семейном анамнезе. При этом целый ряд исследований показал, что у 24-32% пациентов с психозами, вызванными употреблением психоактивных веществ, впоследствии развивалось расстройство шизофренического спектра или биполярное расстройство [20]. Употребление каннабиса в молодом возрасте также может играть роль в появлении на ранней стадии психозов агрессивного поведения [40].

В проведенном в Северной Финляндии исследовании прогностической связи между употреблением каннабиса подростками в возрасте 15-16 лет и риском последующего развития психозов к 30 годам было установлено, что подобное употребление ассоциировалось с психозами. Это было очевидно даже после учета таких продромальных симптомов, как ежедневное курение, частое употребление алкоголя, употребление иных психоактивных веществ и наличие психотических расстройств у родителей [41].

В крупном когортном исследовании, проводившемся в США, авторы не нашли связи между употреблением каннабиса как таковым и симптомами расстройств психотического спектра. В то же время была установлена связь между психотическими расстройствами и употреблением нескольких психоактивных веществ, включая каннабис [42]. По мнению еще одной группы ученых, на связь между употреблением каннабиса и психозами оказывают влияние такие факторы как возраст начала употребления, частота употребления, воздействие детской травмы, тип употребляемого каннабиса, предрасположенность к психозам и поведенческие трудности [43]. Употребление каннабиса в подростковом возрасте также способствует развитию тревожных и депрессивных расстройств [30,44].

Также обращается внимание на рост числа исследований, убедительно доказывающих, что пренатальное, перинатальное и постнатальное воздействие каннабиса может вызывать широкий спектр поведенческих изменений во взрослом возрасте. Это происходит из-за вмешательства во многие нейробиологические системы мозга, вовлеченные в развитие психотических и аффективных расстройств. Реализуются ли подобные психические расстройства и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, будет зависеть от различных факторов, нуждающихся в дальнейших исследованиях, таких как генетика, пол и условия окружающей среды [45].

Раннее начало употребления каннабиса само по себе недостаточно для психотического заболевания. Раннее употребление, скорее, можно рассматривать в качестве одного из компонентов взаимосвязанной системы, в которой комбинация различных генетических предрасположенностей и факторов окружающей среды вызывает возникновение психотических симптомов [46].

Возможные причины употребления

Существует распространенная точка зрения, что лица, страдающие шизофренией, употребляют каннабис в качестве своего рода «самолечения». Однако, по мнению Hamilton, причины употребления указанного психоактивного вещества такие же, как и у лиц, не страдающих шизофренией – удовольствие и отдых, а не попытка смягчить ранние признаки негативных симптомов [15]. О большом количестве доказательств против теории самолечения говорит и Wright [7]. По мнению Colizzi, пациенты не начинают употреблять каннабис для самолечения своих психотических или продромальных симптомов, а также побочных эффектов от употребления наркотиков, а, скорее всего, используют его для получения «кайфа» [12].

Суицидальное поведение

В настоящее время среди исследователей нет единства мнений относительно того, может ли каннабис выступить в качестве триггера суицида. Так, Hassan утверждает, что его группе не удалось обнаружить каких-либо доказательств того, что употребление этого вещества было связано с суицидальными наклонностями или длительностью нелеченного психоза [32]. В то же время Sideli указывает, что имеющиеся данные свидетельствуют о том, что частое употребление каннабиса увеличивает риск маниакальных расстройств и самоубийств [14]. Потребление каннабиса в подростковом возрасте связано с повышенным риском развития в молодом возрасте большой депрессии, а также суицидальных мыслей и наклонностей [44].

Каннабис и табак

Каннабис и табак часто используются в сочетании, поэтому внимание исследователей было обращено на синергетическое воздействие каннабиса и табака на психозы. При этом было установлено, что табак, по-видимому, является независимым фактором риска развития психозов. Поскольку уровень курения сигарет у лиц с психозами выше по сравнению с населением в целом, сокращение употребления сигарет в этой популяции дает некоторые очевидные общие преимущества для здоровья [21]. Также отмечается, что у людей с более высоким потреблением табака была снижена индукция психотических симптомов. Это может свидетельствовать о том, что курение табака является протективным фактором, однако указанное утверждение не следует воспринимать как рекомендацию использовать табак для снижения эффекта от ТГК. Поскольку курение табака связано с более низкими уровнями рецепторов CB1, это может означать, что курильщики менее чувствительны к ТГК [11].

Клинические аспекты

Рассмотренные при подготовке настоящего обзора публикации содержат ряд положений, актуальных как для клинической, так и для профилактической деятельности.

Употребление каннабиса может быть отнесено к одному из важнейших поддающихся изменению факторов риска психотического расстройства [39].

По мнению Hasan, лиц, обращающихся за помощью с психотическими симптомами или диагностированным психозом, следует поощрять к прекращению употребления каннабиса. Основной проблемой при этом является отсутствие убедительных доказательств эффективности конкретных психотерапевтических вмешательств у потребляющих каннабис пациентов с психозами, в отличие от употребления/злоупотребления/зависимости от алкоголя и табака при психозах [32]. Доказательства того, что интенсивное употребление сортов каннабиса с высоким содержанием ТГК и низким содержанием КБД приводят к психотическим расстройствам достаточно убедительны и заслуживают информационной кампании в сфере общественного здравоохранения [14].

Эпидемиологические исследования постоянно демонстрируют интенсивное употребление каннабиса как значимую причину развития психоза и дают убедительные доказательства важной роли как частоты употребления, так и степени потентности психоактивного вещества. Важным шагом вперед станет оспаривание лояльных к употреблению каннабиса социальных норм и широко распространенных заблуждений, таких как представление о том, что каннабис относительно безвреден и не вызывает привыкания [37].

Следует установить методы проведения интервенций, нацеленных на прекращение употребления каннабиса на ранних стадиях заболевания, поскольку это может иметь решающее значение для достижения положительного результата [34].

Однако недавние исследования показали, что лица, часто употребляющие каннабис, менее восприимчивы к информации о негативном влиянии этого психоактивного вещества на здоровье, в силу чего информационные и образовательные профилактические кампании могут иметь ограниченную пользу для снижения риска психоза [8].

Следует учитывать, что длительное употребление каннабиса, как правило, сопровождается плохой приверженностью к употреблению антипсихотических препаратов [12].

Связь между каннабисом и психозом нужно рассматривать в контексте трех диагнозов: интоксикации каннабисом, психотического расстройства, вызванного каннабисом и шизофрении [20].

Перспективные направления исследований

Уязвимые группы населения, особенно молодые люди и лица с генетическим риском развития психоза, по-видимому, подвержены повышенному риску психоза, особенно при воздействии продуктов с более высоким содержанием ТГК. Новые способы употребления, в том числе вейпинг и пищевые продукты, а также быстро меняющиеся общественные нормы и снижение воспринимаемого риска от употребления каннабиса могут привести к ситуации, когда нынешние ограниченные знания о его влиянии на риск возникновения и развития психотических заболеваний окажутся неточными [7].

Ощущается настоятельная необходимость в проведении исследований по ряду направлений. В первую очередь это лонгитюдные исследования, контролирующие такие кофакторы, как возраст начала употребления каннабиса, воздействие иных наркотиков, влияние факторов окружающей среды (миграция, травма), с целью лучше охарактеризовать взаимосвязь между употреблением каннабиса и развитием психозов. Также необходимы рандомизированные контролируемые клинические испытания эффективности вмешательств по прекращению употребления каннабиса у пациентов с психозами. Следует изучить употребляемые дозы ТГК и частоту их употребления среди больных с психозами. Нуждается в проверке гипотеза обратной причинности (использование каннабиса для смягчения продромальных симптомов шизофрении). Наконец, актуальным представляется исследование пропорций ТГК и КБД в присутствующих на рынке сортах каннабиса с целью выяснения влияния двух этих компонентов на риск развития психоза [32].

Указанные положения подтверждаются и другими авторами, заявляющими, что на сегодняшний день по-прежнему недостаточно информации о том, чтобы еще до инициального воздействия каннабиса определить, кто именно подвергается риску развития психоза [21]. Также нуждается в уточнении вопрос о том, увеличивает ли употребление каннабиса риск развития определенных расстройств, влияет ли оно на скрытую предрасположенность к связанным с психозами симптомами или синдромами, по-разному проявляющимся у различных людей [39].

Современная политика либерализации в отношении каннабиса также делает крайне актуальным улучшение доказательной базы профилактических вмешательств, в частности их эффективности в снижении риска причинения вреда, связанного с каннабисом, у лиц с психозом [35].

Необходима выработка и согласование на международном уровне определений терминов «высокоэффективный» или «сильный» каннабис. Оценка осложняется различными типами ТГК-содержащих продуктов (растения, масла, жидкости для вейпов). Подобные несоответствия затрудняют сравнение исследований и ограничивают практическое применение их результатов [8].

Некоторые авторы исследований, критически высказываясь о современной политике в отношении каннабиса, призывают дождаться результатов крупного «фармацевтического эксперимента, который США и Канада ставят над мозгами своей молодежи». Пока длится ожидание, необходимо информировать общество о рисках, связанных с интенсивным употреблением каннабиса. По их мнению: «было бы позорно, приблизившись к избавлению от табака, заменить его употреблением вещества, которое, хотя и менее вредно для тела, более ядовито для разума» [12].

Заключение

Рассмотренные материалы позволяют сделать вывод о том, что проблема взаимосвязи употребления каннабиса и психозов привлекает достаточно большое внимание зарубежных исследователей. Это до некоторой степени объясняется фактами либерализации антинаркотического законодательства ряда стран Европы и Америки. Также играет свою роль рост психоактивного воздействия каннабиса на организм человека в силу увеличения процентного содержания ТГК в современных сортах растения. Настоящая работа представляет собой попытку представить своего рода «моментальную фотографию» предметной области. Авторы не проводили метаанализа источников, что позволяет рассматривать полученные ими результаты только в качестве качественных. Также поиск производился по ограниченному числу доступных баз данных. Тем не менее, в отсутствие отечественных исследований по указанной теме даже подобный краткий обзор может позволить специалистам-аддиктологам сформировать общее представление о проблеме.

Литература

1. UNODC *World Drug Report 2021. Drug Market Trends: Cannabis, Opioids*; United Nations publication, Sales No. E.21.XI.8, 2021; ISBN 9789211483611.
2. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction *European Drug Report 2019: Trends and Developments*; Publications Office of the European Union: Luxembourg, 2019; ISBN 9789294974457.
3. Freeman T.P., Lorenzetti V. 'Standard THC Units': A Proposal to Standardize Dose across All Cannabis Products and Methods of Administration. *Addiction* 2020, 115, 1207-1216, doi: 10.1111/add.14842.
4. UNODC *World Drug Report 2021. Executive Summary. Policy Implications*; United Nations publication, Sales No. E.21.XI.8, 2021; ISBN 9789211483611.

5. Hasin D., Walsh C. Cannabis Use, Cannabis Use Disorder, and Comorbid Psychiatric Illness: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine* 2021, doi: 10.3390/jcm100.
6. Murray R.M., Englund A., Abi-Dargham A., Lewis D.A., di Forti M., Davies C., Sherif M., McGuire P., D'Souza D.C. Cannabis-Associated Psychosis: Neural Substrate and Clinical Impact. *Neuropharmacology* 2017, 124, 89-104, doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.06.018.
7. Wright A., Cather C., Gilman J., Evins A.E. The Changing Legal Landscape of Cannabis Use and Its Role in Youth-Onset Psychosis. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2020, 29, 145-156, doi: 10.1016/j.chc.2019.08.016.
8. Hamilton I., Sumnall H. Are We Any Closer to Identifying a Causal Relationship between Cannabis and Psychosis? *Current Opinion in Psychology* 2021, 38, 56-60, doi: 10.1016/j.copsyc.2020.07.027.
9. Lowe D.J.E., Sasiadek J.D., Coles A.S., George T.P. Cannabis and Mental Illness: A Review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2019, 269, 107-120, doi: 10.1007/s00406-018-0970-7.
10. Bonaccorso S., Ricciardi A., Zangani C., Chiappini S., Schifano F. Cannabidiol (CBD) Use in Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *NeuroToxicology* 2019, 74, 282-298, doi: 10.1016/j.neuro.2019.08.002.
11. Hindley G., Beck K., Borgan F., Ginestet C.E., McCutcheon R., Kleinloog D., Ganesh S., Radhakrishnan R., D'Souza D.C., Howes O.D. Psychiatric Symptoms Caused by Cannabis Constituents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Psychiatry* 2020, 7, 344-353, doi: 10.1016/S2215-0366(20)30074-2.
12. Colizzi M., Murray R. Cannabis and Psychosis: What Do We Know and What Should We Do? *British Journal of Psychiatry* 2018, 212, 195-196, doi: 10.1192/bjp.2018.1.
13. Lafaye G., Karila L., Blecha L., Benyamina A. Cannabis, Cannabinoids, and Health. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2017, 19, 309-316, doi: 10.31887/dcns.2017.19.3/glafaye.
14. Sideli L., Quigley H., la Cascia C., Murray R.M. Cannabis Use and the Risk for Psychosis and Affective Disorders. *Journal of Dual Diagnosis* 2020, 16, 22-42, doi: 10.1080/15504263.2019.1674991.
15. Hamilton I. Cannabis, Psychosis and Schizophrenia: Unravelling a Complex Interaction. *Addiction* 2017, 112, 1653-1657, doi: 10.1111/add.13826.
16. Киржанова В.В., Григорова Н.И., Бобков Е.Н., Киржанов В.Н., Сидорюк О.В. *Деятельность Наркологической Службы Российской Федерации в 2019-2020 годах: Аналитический Обзор*; ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России: Москва, 2021; ISBN 9785860023291.
17. Andreasson S., Allebeck P., Engstrom A., Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia. A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *The Lancet* 1987, 2, 1483-1486.
18. Farris M.S., Shakeel M.K., Addington J. Cannabis Use in Individuals at Clinical High-Risk for Psychosis: A Comprehensive Review. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2020, 55, 527-537, doi: 10.1007/s00127-019-01810-x.
19. Hjorthoj C., Larsen M.O., Starzer M.S.K., Nordentoft M. Annual Incidence of Cannabis-Induced Psychosis, Other Substance-Induced Psychoses and Dually Diagnosed Schizophrenia and Cannabis Use Disorder in Denmark from 1994 to 2016. *Psychological Medicine* 2021, 51, 617-622, doi: 10.1017/S0033291719003532.
20. Pearson N.T., Berry J.H. Cannabis and Psychosis through the Lens of DSM-5. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2019, 16, doi: 10.3390/ijerph16214149.
21. Hamilton I., Monaghan M. Cannabis and Psychosis: Are We Any Closer to Understanding the Relationship? *Current Psychiatry Reports* 2019, 21, 48, doi: 10.1007/s11920-019-1044-x.

22. Patel S., Khan S., Hamid P. The Association Between Cannabis Use and Schizophrenia: Causative or Curative? A Systematic Review. *Cureus* 2020, doi: 10.7759/cureus.9309.
23. Nielsen S.M., Toftdahl N.G., Nordentoft M., Hjorthoj C. Association between Alcohol, Cannabis, and Other Illicit Substance Abuse and Risk of Developing Schizophrenia: A Nationwide Population Based Register Study. *Psychological Medicine* 2017, 47, 1668-1677, doi: 10.1017/S0033291717000162.
24. Sánchez-Gutiérrez T., Fernandez-Castilla B., Barbeito S., González-Pinto A., Becerra-García J.A., Calvo A. Cannabis Use and Nonuse in Patients with First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies Comparing Neurocognitive Functioning. *European Psychiatry* 2019, 63, e6, 1-10, doi: 10.1192/j.eurpsy.2019.9.
25. van der Steur S.J., Batalla A., Bossong M.G. Factors Moderating the Association between Cannabis Use and Psychosis Risk: A Systematic Review. *Brain Sciences* 2020, 10, doi: 10.3390/brainsci10020097.
26. Rentero D., Arias F., Sánchez-Romero S., Rubio G., Rodríguez-Jiménez R. Cannabis-Induced Psychosis: Clinical Characteristics and Its Differentiation from Schizophrenia with and without Cannabis Use. *Adicciones* 2021, 33, 95-108, doi: 10.20882/adicciones.1251.
27. di Forti M., Quattrone D., Freeman T.P., Tripoli G., Gayer-Anderson C., Quigley H., Rodriguez V., Jongsma H.E., Ferraro L., la Cascia C., et al. The Contribution of Cannabis Use to Variation in the Incidence of Psychotic Disorder across Europe (EU-GEI): A Multicentre Case-Control Study. *The Lancet Psychiatry* 2019, 6, 427-436, doi: 10.1016/S2215-0366(19)30048-3.
28. Shah D., Chand P., Bandawar M., Benegal V., Murthy P. Cannabis Induced Psychosis and Subsequent Psychiatric Disorders. *Asian Journal of Psychiatry* 2017, 30, 180-184, doi: 10.1016/j.ajp.2017.10.003.
29. Ivan Urits B., Gress K., Charipova K., Li N., Berger A.A., Cornett E.M., Hasoon J., Kassem H., Kaye A.D., Viswanath O., et al. Cannabis Use and Its Association with Psychological Disorders. *PsychoPharmacology Bulletin* 2020, 56, 56-66.
30. Patten S.B. Cannabis and Non-Psychotic Mental Disorders. *Current Opinion in Psychology* 2021, 38, 61-66, doi: 10.1016/j.copsyc.2020.09.006.
31. Ortiz-Medina M.B., Perea M., Torales J., Ventriglio A., Vitrani G., Aguilar L., Roncero C. Cannabis Consumption and Psychosis or Schizophrenia Development. *International Journal of Social Psychiatry* 2018, 64, 690-704, doi: 10.1177/0020764018801690.
32. Hasan A., von Keller R., Friemel C.M., Hall W., Schneider M., Koethe D., Leweke F.M., Strube W., Hoch E. Cannabis Use and Psychosis: A Review of Reviews. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2020, 270, 403-412, doi: 10.1007/s00406-019-01068-z.
33. Beckmann D., Lowman K.L., Nargiso J., McKowen J., Watt L., Yule A.M. Substance-Induced Psychosis in Youth. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2020, 29, 131-143, doi: 10.1016/j.chc.2019.08.006.
34. Setién-Suero E., Neergaard K., Ortiz-García de la Foz V., Suárez-Pinilla P., Martínez-García O., Crespo-Facorro B., Ayesa-Arriola R. Stopping Cannabis Use Benefits Outcome in Psychosis: Findings from 10-Year Follow-up Study in the PAFIP-Cohort. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2019, 140, 349-359, doi: 10.1111/acps.13081.
35. Coronado-Montoya S., Morissette F., Abdel-Baki A., Fischer B., Côté J., Ouellet-Plamondon C., Tremblay L., Jutras-Aswad D. Preventive Interventions Targeting Cannabis Use and Related Harms in People with Psychosis: A Systematic Review. *Early Intervention in Psychiatry* 2021, 15, 1439-1453, doi: 10.1111/eip.13081.
36. Matsumoto T., Kawabata T., Okita K., Tanibuchi Y., Funada D., Murakami M., Usami T., Yokoyama R., Hashimoto N., Fujita O., et al. Risk Factors for the Onset of Dependence and Chronic Psychosis Due to Cannabis Use: Survey of Patients with Cannabis-Related Psychiatric Disorders. *Neyropsychopharmacol Rep.* 2020, 40, 332-341, doi: 10.1002/npr2.12133.

37. Johnson-Ferguson L., di Forti M. From Heavy Cannabis Use to Psychosis: Is It Time to Take Action? *Irish Journal of Psychological Medicine* 2021, 1-6, doi: 10.1017/ipm.2021.33.
38. Fekih-Romdhane F., Hakiri A., Fadhel S. ben, Cheour M. Cannabis Use in Subjects at Ultra High Risk for Psychosis. *Presse Medicale* 2019, 48, 1229-1236, doi: 10.1016/j.lpm.2019.09.030.
39. Weiss S.R.B., Blanco C., Wargo E.M. Clarifying the Link between Cannabis Use and Risk for Psychosis. *Acta Psychiatrica Scand.* 2017, 136, 3-4, doi: 10.1111/acps.12764.
40. Moulin V., Alameda L., Framorando D., Baumann P.-S., Gholam M., Gasser J., do Cuenod K.-Q., Conus P. Early Onset of Cannabis Use and Violent Behavior in Psychosis. *European Psychiatry* 2020, 63, 1-8, doi: 10.1192/j.eurpsy.2020.71.
41. Mustonen A., Niemelä S., Nordström T., Murray G.K., Mäki P., Jääskeläinen E., Miettunen J. Adolescent Cannabis Use, Baseline Prodromal Symptoms and the Risk of Psychosis. *British Journal of Psychiatry* 2018, 212, 227-233, doi: 10.1192/bjp.2017.52.
42. Jones J.D., Calkins M.E., Scott J.C., Bach E.C., Gur R.E. Cannabis Use, Polysubstance Use, and Psychosis Spectrum Symptoms in a Community-Based Sample of U.S. Youth. *Journal of Adolescent Health* 2017, 60, 653-659, doi: 10.1016/j.jadohealth.2017.01.006.
43. Kiburi S.K., Molebatsi K., Ntlantsana V., Lynskey M.T. Cannabis Use in Adolescence and Risk of Psychosis: Are There Factors That Moderate This Relationship? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Substance Abuse* 2021, 42, 527-542, doi: 10.1080/08897077.2021.1876200.
44. Gobbi G., Atkin T., Zytynski T., Wang S., Askari S., Boruff J., Ware M., Marmorstein N., Cipriani A., Dendukuri N., et al. Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood A Systematic Review and Meta-Analysis Supplemental Content. *JAMA Psychiatry* 2019, 76, 426-434, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.4500.
45. Hurd Y.L., Olivier X., Manzoni J., Pletnikov M.V., Lee F.S., Bhattacharyya S., Melis M. Cannabis and the Developing Brain: Insights into Its Long-Lasting Effects. *The Journal of Neuroscience* 2019, 39, 8250-8258, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1165-19.2019.
46. Hosseini S., Oremus M. The Effect of Age of Initiation of Cannabis Use on Psychosis, Depression, and Anxiety among Youth under 25 Years. *Canadian Journal of Psychiatry* 2019, 64, 304-312, doi: 10.1177/0706743718809339.

Cannabis Use and Psychosis – Modern Views on the Problem. Narrative Synthesis

Kolgashkin A. J.¹

Senior Researcher

ORCID 0000-0002-5592-4521

Nadezhdin A. V.^{1,2}

MD, PhD, Leading Researcher, Psychiatrist of the Consultative and Diagnostic Department¹; Assistant Professor²

ORCID 0000-0003-3368-3170

Tetenova E. J.¹

MD, PhD, Leading Researcher, Psychiatrist of the Consultative and Diagnostic Department

ORCID 0000-0002-9390-621X

Vdovin A. S.¹

MD, Head, Clinical Branch

Yusupov A. A.¹

MD, Head, Emergency Addiction Treatment Department

Sobornikova E. A.^{1,2}

MD, PhD, Psychotherapist¹; Assistant Professor²

Alekseyuk V. V.¹

*MD, Psychiatrist-Addiction Doctor, Emergency Addiction Treatment Department
ORCID 0000-0002-6882-6875*

Andryushin D. A.¹

MD, Psychiatrist-Addiction Doctor, Emergency Addiction Treatment Department

Barsukova A. A.¹

MD, Psychiatrist, Emergency Addiction Treatment Department

Deresh S. V.¹

MD, Psychiatrist-Addiction Doctor, Emergency Addiction Treatment Department

Zajceva A. V.¹

MD, Psychiatrist-Addiction Doctor, Emergency Addiction Treatment Department

Zverkov P. P.¹

MD, Psychiatrist-Addiction Doctor, Emergency Addiction Treatment Department

Nadezhdin S. A.¹

MD, Researcher

Nenasheva A. S.¹

MD, Psychiatrist-Addiction Doctor, Emergency Addiction Treatment Department

Sivcov I. G.¹

Psychiatrist-Addiction Doctor, Emergency Addiction Treatment Department

Sobolev S. S.¹

Psychiatrist-Addiction Doctor, Emergency Addiction Treatment Department

1 – Moscow Research and Practical Centre on Addictions of Moscow Department of Public Health, Moscow, Russian Federation

2 – Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Corresponding Author: Kolgashkin Alexey; **e-mail:** krambol15@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Cannabis continues to be the most widely used drug worldwide. Recently, there has been two trends in the field: a liberalization of cannabis-related legislation in a number of countries, as well as an increase in the content of the psychoactive component in cannabis plant – tetrahydrocannabinol. The review covers a topic that has been little studied in Russian addiction science – cannabis use and associated psychotic disorders. Research materials: publications in the Pubmed and RSCI databases. Topics addressed include: cannabis use and psychotic disorders; alternative views on the causal relationship between cannabis use and psychotic disorders; gender specifics in the development of psychotic disorders; genetic predisposition to the development of psychotic disorders in cannabis users; problems with cannabis use in adolescence; possible reasons for using cannabis; suicidal behavior of cannabis users; relationship between cannabis and tobacco use; clinical aspects of treating cannabis users with psychotic disorders; promising areas of future studies. In the absence of domestic research on these topics, such a brief review may help addiction doctors to get a general idea of the modern state of the problem.

Keywords: cannabis, psychosis, schizophrenia, tetrahydrocannabinol, cannabidiol, psychotic disorders

References

1. UNODC *World Drug Report 2021. Drug Market Trends: Cannabis, Opioids*; United Nations publication, Sales No. E.21.XI.8, 2021; ISBN 9789211483611.
2. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction *European Drug Report 2019: Trends and Developments*; Publications Office of the European Union: Luxembourg, 2019; ISBN 9789294974457.
3. Freeman T.P., Lorenzetti V. 'Standard THC Units': A Proposal to Standardize Dose across All Cannabis Products and Methods of Administration. *Addiction* 2020, *115*, 1207-1216, doi: 10.1111/add.14842.
4. UNODC *World Drug Report 2021. Executive Summary. Policy Implications*; United Nations publication, Sales No. E.21.XI.8, 2021; ISBN 9789211483611.
5. Hasin D., Walsh C. Cannabis Use, Cannabis Use Disorder, and Comorbid Psychiatric Illness: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine* 2021, doi: 10.3390/jcm100.
6. Murray R.M., Englund A., Abi-Dargham A., Lewis D.A., di Forti M., Davies C., Sherif M., McGuire P., D'Souza D.C. Cannabis-Associated Psychosis: Neural Substrate and Clinical Impact. *Neuropharmacology* 2017, *124*, 89-104, doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.06.018.
7. Wright A., Cather C., Gilman J., Evins A.E. The Changing Legal Landscape of Cannabis Use and Its Role in Youth-Onset Psychosis. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2020, *29*, 145-156, doi: 10.1016/j.chc.2019.08.016.
8. Hamilton I., Sumnall H. Are We Any Closer to Identifying a Causal Relationship between Cannabis and Psychosis? *Current Opinion in Psychology* 2021, *38*, 56-60, doi: 10.1016/j.copsy.2020.07.027.
9. Lowe D.J.E., Sasiadek J.D., Coles A.S., George T.P. Cannabis and Mental Illness: A Review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2019, *269*, 107-120, doi: 10.1007/s00406-018-0970-7.
10. Bonaccorso S., Ricciardi A., Zangani C., Chiappini S., Schifano F. Cannabidiol (CBD) Use in Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *NeuroToxicology* 2019, *74*, 282-298, doi: 10.1016/j.neuro.2019.08.002.
11. Hindley G., Beck K., Borgan F., Ginestet C.E., McCutcheon R., Kleinloog D., Ganesh S., Radhakrishnan R., D'Souza D.C., Howes O.D. Psychiatric Symptoms Caused by Cannabis Constituents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Psychiatry* 2020, *7*, 344-353, doi: 10.1016/S2215-0366(20)30074-2.
12. Colizzi M., Murray R. Cannabis and Psychosis: What Do We Know and What Should We Do? *British Journal of Psychiatry* 2018, *212*, 195-196, doi: 10.1192/bjp.2018.1.
13. Lafaye G., Karila L., Blecha L., Benyamina A. Cannabis, Cannabinoids, and Health. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2017, *19*, 309-316, doi: 10.31887/dcns.2017.19.3/glafaye.
14. Sideli L., Quigley H., la Cascia C., Murray R.M. Cannabis Use and the Risk for Psychosis and Affective Disorders. *Journal of Dual Diagnosis* 2020, *16*, 22-42, doi: 10.1080/15504263.2019.1674991.
15. Hamilton I. Cannabis, Psychosis and Schizophrenia: Unravelling a Complex Interaction. *Addiction* 2017, *112*, 1653-1657, doi: 10.1111/add.13826.
16. Kirzhanova V.V., Grigorova N.I., Bobkov E.N., Kirzhanov V.N., Sidoryuk O.V. Deyatel'nost' narkologicheskoy sluzhby Rossijskoj Federacii v 2019-2020 godah: Analiticheskij obzor. [Activities of the Narcological Service of the Russian Federation in 2019-2020: Analytical Review]; FSBI "NMITs PN im. V.P. Serbsky" of the Ministry of Health of Russia: Moscow, 2021. ISBN 9785860023291. (In Russ.)
17. Andreasson S., Allebeck P., Engstrom A., Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia. A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *The Lancet* 1987, *2*, 1483-1486.

18. Farris M.S., Shakeel M.K., Addington J. Cannabis Use in Individuals at Clinical High-Risk for Psychosis: A Comprehensive Review. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2020, 55, 527-537, doi: 10.1007/s00127-019-01810-x.
19. Hjorthoj C., Larsen M.O., Starzer M.S.K., Nordentoft M. Annual Incidence of Cannabis-Induced Psychosis, Other Substance-Induced Psychoses and Dually Diagnosed Schizophrenia and Cannabis Use Disorder in Denmark from 1994 to 2016. *Psychological Medicine* 2021, 51, 617-622, doi: 10.1017/S0033291719003532.
20. Pearson N.T., Berry J.H. Cannabis and Psychosis through the Lens of DSM-5. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2019, 16, doi: 10.3390/ijerph16214149.
21. Hamilton I., Monaghan M. Cannabis and Psychosis: Are We Any Closer to Understanding the Relationship? *Current Psychiatry Reports* 2019, 21, 48, doi: 10.1007/s11920-019-1044-x.
22. Patel S., Khan S., Hamid P. The Association Between Cannabis Use and Schizophrenia: Causative or Curative? A Systematic Review. *Cureus* 2020, doi: 10.7759/cureus.9309.
23. Nielsen S.M., Toftdahl N.G., Nordentoft M., Hjorthoj C. Association between Alcohol, Cannabis, and Other Illicit Substance Abuse and Risk of Developing Schizophrenia: A Nationwide Population Based Register Study. *Psychological Medicine* 2017, 47, 1668-1677, doi: 10.1017/S0033291717000162.
24. Sánchez-Gutiérrez T., Fernandez-Castilla B., Barbeito S., González-Pinto A., Becerra-García J.A., Calvo A. Cannabis Use and Nonuse in Patients with First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies Comparing Neurocognitive Functioning. *European Psychiatry* 2019, 63, e6, 1-10, doi: 10.1192/j.eurpsy.2019.9.
25. van der Steur S.J., Batalla A., Bossong M.G. Factors Moderating the Association between Cannabis Use and Psychosis Risk: A Systematic Review. *Brain Sciences* 2020, 10, doi: 10.3390/brainsci10020097.
26. Rentero D., Arias F., Sánchez-Romero S., Rubio G., Rodríguez-Jiménez R. Cannabis-Induced Psychosis: Clinical Characteristics and Its Differentiation from Schizophrenia with and without Cannabis Use. *Adicciones* 2021, 33, 95-108, doi: 10.20882/adicciones.1251.
27. di Forti M., Quattrone D., Freeman T.P., Tripoli G., Gayer-Anderson C., Quigley H., Rodriguez V., Jongsma H.E., Ferraro L., la Cascia C., et al. The Contribution of Cannabis Use to Variation in the Incidence of Psychotic Disorder across Europe (EU-GEI): A Multicentre Case-Control Study. *The Lancet Psychiatry* 2019, 6, 427-436, doi: 10.1016/S2215-0366(19)30048-3.
28. Shah D., Chand P., Bandawar M., Benegal V., Murthy P. Cannabis Induced Psychosis and Subsequent Psychiatric Disorders. *Asian Journal of Psychiatry* 2017, 30, 180-184, doi: 10.1016/j.ajp.2017.10.003.
29. Ivan Urits B., Gress K., Charipova K., Li N., Berger A.A., Cornett E.M., Hasoon J., Kassem H., Kaye A.D., Viswanath O., et al. Cannabis Use and Its Association with Psychological Disorders. *PsychoPharmacology Bulletin* 2020, 56, 56-66.
30. Patten S.B. Cannabis and Non-Psychotic Mental Disorders. *Current Opinion in Psychology* 2021, 38, 61-66, doi: 10.1016/j.copsyc.2020.09.006.
31. Ortiz-Medina M.B., Perea M., Torales J., Ventriglio A., Vitrani G., Aguilar L., Roncero C. Cannabis Consumption and Psychosis or Schizophrenia Development. *International Journal of Social Psychiatry* 2018, 64, 690-704, doi: 10.1177/0020764018801690.
32. Hasan A., von Keller R., Friemel C.M., Hall W., Schneider M., Koethe D., Leweke F.M., Strube W., Hoch E. Cannabis Use and Psychosis: A Review of Reviews. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2020, 270, 403-412, doi: 10.1007/s00406-019-01068-z.

33. Beckmann D., Lowman K.L., Nargiso J., McKowen J., Watt L., Yule A.M. Substance-Induced Psychosis in Youth. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2020, 29, 131-143, doi: 10.1016/j.chc.2019.08.006.
34. Setién-Suero E., Neergaard K., Ortiz-García de la Foz V., Suárez-Pinilla P., Martínez-García O., Crespo-Facorro B., Ayesa-Arriola R. Stopping Cannabis Use Benefits Outcome in Psychosis: Findings from 10-Year Follow-up Study in the PAFIP-Cohort. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2019, 140, 349-359, doi: 10.1111/acps.13081.
35. Coronado-Montoya S., Morissette F., Abdel-Baki A., Fischer B., Côté J., Ouellet-Plamondon C., Tremblay L., Jutras-Aswad D. Preventive Interventions Targeting Cannabis Use and Related Harms in People with Psychosis: A Systematic Review. *Early Intervention in Psychiatry* 2021, 15, 1439-1453, doi: 10.1111/eip.13081.
36. Matsumoto T., Kawabata T., Okita K., Tanibuchi Y., Funada D., Murakami M., Usami T., Yokoyama R., Hashimoto N., Fujita O., et al. Risk Factors for the Onset of Dependence and Chronic Psychosis Due to Cannabis Use: Survey of Patients with Cannabis-Related Psychiatric Disorders. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2020, 40, 332-341, doi: 10.1002/npr2.12133.
37. Johnson-Ferguson L., di Forti M. From Heavy Cannabis Use to Psychosis: Is It Time to Take Action? *Irish Journal of Psychological Medicine* 2021, 1-6, doi: 10.1017/ipm.2021.33.
38. Fekih-Romdhane F., Hakiri A., Fadhel S. ben, Cheour M. Cannabis Use in Subjects at Ultra High Risk for Psychosis. *Presse Medicale* 2019, 48, 1229-1236, doi: 10.1016/j.lpm.2019.09.030.
39. Weiss S.R.B., Blanco C., Wargo E.M. Clarifying the Link between Cannabis Use and Risk for Psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2017, 136, 3-4, doi: 10.1111/acps.12764.
40. Moulin V., Alameda L., Framorando D., Baumann P.-S., Gholam M., Gasser J., do Cuenod K.-Q., Conus P. Early Onset of Cannabis Use and Violent Behavior in Psychosis. *European Psychiatry* 2020, 63, 1-8, doi: 10.1192/j.eurpsy.2020.71.
41. Mustonen A., Niemelä S., Nordström T., Murray G.K., Mäki P., Jääskeläinen E., Miettunen J. Adolescent Cannabis Use, Baseline Prodromal Symptoms and the Risk of Psychosis. *British Journal of Psychiatry* 2018, 212, 227-233, doi: 10.1192/bjp.2017.52.
42. Jones J.D., Calkins M.E., Scott J.C., Bach E.C., Gur R.E. Cannabis Use, Polysubstance Use, and Psychosis Spectrum Symptoms in a Community-Based Sample of U.S. Youth. *Journal of Adolescent Health* 2017, 60, 653-659, doi: 10.1016/j.jadohealth.2017.01.006.
43. Kiburi S.K., Molebatsi K., Ntlantsana V., Lynskey M.T. Cannabis Use in Adolescence and Risk of Psychosis: Are There Factors That Moderate This Relationship? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Substance Abuse* 2021, 42, 527-542, doi: 10.1080/08897077.2021.1876200.
44. Gobbi G., Atkin T., Zytynski T., Wang S., Askari S., Boruff J., Ware M., Marmorstein N., Cipriani A., Dendukuri N., et al. Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood A Systematic Review and Meta-Analysis Supplemental Content. *JAMA Psychiatry* 2019, 76, 426-434, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.4500.
45. Hurd Y.L., Olivier X., Manzoni J., Pletnikov M.V., Lee F.S., Bhattacharyya S., Melis M. Cannabis and the Developing Brain: Insights into Its Long-Lasting Effects. *The Journal of Neuroscience* 2019, 39, 8250-8258, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1165-19.2019.
46. Hosseini S., Oremus M. The Effect of Age of Initiation of Cannabis Use on Psychosis, Depression, and Anxiety among Youth under 25 Years. *Canadian Journal of Psychiatry* 2019, 64, 304-312, doi: 10.1177/0706743718809339.