

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ИВАНОВА

Наталья Александровна

**СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА
СМЕРТЕЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ КЛОЗАПИНОМ**

14.03.05 — «Судебная медицина»

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

С.В. Шигеев

Москва — 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	5
Глава 1. Клозапин в судебно-медицинской практике (обзор литературы)...	13
1.1. Характеристика клозапина.....	13
1.1.1. Краткая историческая справка.....	13
1.1.2. Химическая структура, дозировка препарата.....	15
1.1.3. Фармакокинетика клозапина.....	17
1.1.4. Фармакологическое действие клозапина.....	21
1.1.5. Клозапин и риск внезапной смерти.....	22
1.1.6. Особенности взаимодействия клозапина с другими веществами.....	24
1.2. Острые отравления клозапином.....	26
1.2.1. Эпидемиология острых отравлений клозапином.....	26
1.2.2. Анализ условий и обстоятельств наступления смерти.....	28
1.2.3. Макро- и микроскопические изменения внутренних органов при отравлениях клозапином.....	33
1.2.4. Судебно-химическое исследование биосред трупов при отравлениях клозапином.....	36
1.2.5. Посмертное перераспределение клозапина.....	44
Резюме.....	52
Глава 2. Общая характеристика материала и методов исследования.....	54
2.1. Материал исследования.....	54
2.2. Методы исследования.....	57
Глава 3. Эпидемиология случаев употребления клозапина и их судебно-медицинская оценка.....	65
Резюме.....	72
Глава 4. Анализ случаев обнаружения клозапина в крови и их судебно-медицинская оценка.....	74
4.1. Анализ случаев со смертельной концентрацией клозапина в крови погибших.....	74
4.2. Сравнительный анализ случаев обнаружения клозапина в крови погибших в различной концентрации.....	85
4.3. Судебно-биохимические исследования.....	111
4.4. Судебно-химические исследования.....	117
4.5. Сочетанные отравления клозапином и этиловым спиртом.....	119
Резюме.....	127

Глава 5. Анализ материалов комиссионных экспертиз.....	130
Резюме.....	146
Глава 6. Анализ клинического материала в случаях отравлений клозапином.....	148
Резюме.....	156
Заключение	157
Выводы.....	171
Практические рекомендации.....	173
Список литературы.....	188
Приложение А. Карта учёта признаков у лиц с подозрением на острое отравление клозапином.....	215
Приложение Б. Микрофотографии к диссертации.....	219
Приложение В. Пример определения приблизительной дозы принятого клозапина и этилового спирта по известной концентрации веществ в кро- ви.....	231
Приложение Г. Пример измерения показателей интервала QT на ЭКГ.....	235
Приложение Д. Примеры рубрицированных судебно-медицинских диагнозов в случаях обнаружения клозапина в биоматериале.....	238

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ГБ	гипертоническая болезнь
ГКБ	городская клиническая больница
ДНС	давность наступления смерти
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	искусственная вентиляция лёгких
КМП	кардиомиопатия
КМЦ	кардиомиоциты
МЗ РФ	Министерство здравоохранения Российской Федерации
МНН	международное непатентованное наименование
НИИ СП	Научно-исследовательский институт скорой помощи
ПНД	психоневрологический диспансер
ППР	посмертное перераспределение
СМП	скорая медицинская помощь
СМЭ	судебно-медицинская экспертиза
ТЭЛА	тромбоэмболия лёгочной артерии
ХЭИ	хроническая экзогенная интоксикация
ЦНС	центральная нервная система
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма
C_{\max}	максимальная концентрация (вещества в крови)
pH	водородный показатель
QTc	корректированный интервал QT
QTd	дисперсия интервала QT
V_d	объём распределения

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В последнее десятилетие отмечается существенный рост количества острых отравлений клозапином. Данный препарат широко применяется в терапии психических заболеваний, а также используется с целью преднамеренных отравлений (суицидальных или криминальных). В отделении острых отравлений НИИ СП им. Н. В. Склифосовского с 1999 по 2001 гг. в общей структуре экзотоксикозов удельный вес острых отравлений клозапином увеличился с 6,3 до 12,6 %, а летальность составила 12–18 % [27, 64]. В работе О. И. Соколовой (2007) указано, что случаи использования данного вещества в преступных целях отмечены в различных регионах страны; в частности, по Свердловской области темп прироста отравлений клозапином за период с 2003 по 2006 гг. составил более 140 % [89]. По данным Д. Г. Слюндина и соавт., в структуре криминальных отравлений в Москве клозапин вышел на первое место, составив 99,7 % всех криминальных отравлений (имеющих целью беспрепятственное совершение над потерпевшим противоправных действий) в период с 2003 по 2006 гг. [85].

На сегодняшний день выполнен ряд научных работ, острые отравления клозапином изучены «с разных сторон». Так, Т. В. Ермохина (2004) в своей диссертационной работе описала клиническую картину острых отравлений клозапином, разработала диагностические критерии отравлений для живых лиц, предложила оптимальные комбинации методов лечения [25]. Те же грани проблемы были изучены Д. Г. Слюндиным и соавт. (2007, 2011 гг.) с описанием своей комбинации методов лечения [85, 86]. О. И. Соколовой в 2007 г. выделены наилучшие способы обнаружения клозапина в биоматериале [89]. Между тем недостаточно освещены многие вопросы интерпретации полученных в результате химико-токсикологического исследования данных при подозрении на острое смертельное отравление клозапином, на практике часто возникают спорные ситуации, случаи направляются в отдел сложных и комиссионных

экспертиз, где также остаются дискуссионными многие вопросы, среди которых главный: наступила ли смерть человека от отравления клозапином или имеет другую причину? В доступной литературе отсутствуют критерии судебно-медицинской диагностики острых отравлений клозапином, дифференциальной диагностики их с другими причинами смерти. В отношении фармакологии и клинического действия клозапина опубликованы многочисленные работы за рубежом, но большинство из них посвящено лечению больных шизофренией, побочным эффектам терапии клозапином. Судебно-медицинские аспекты отравлений клозапином практически не изучены, имеются единичные публикации, посвящённые морфологии отравлений [26, 27] и анализу условий и обстоятельств наступления смерти при подозрении на отравление им [13]. Судебно-медицинским экспертам-практикам требуются объективные и научно обоснованные критерии судебно-медицинской диагностики смертельных отравлений клозапином.

Цель исследования — совершенствование критериев судебно-медицинской диагностики смертельных отравлений клозапином на основе использования единого комплексного алгоритма клинико-морфологического анализа с оценкой токсикологических данных.

Задачи исследования

1. На основе поиска и анализа научной медицинской информации выявить современные критерии судебно-медицинской экспертной оценки острых отравлений клозапином.

2. Провести эпидемиологический анализ случаев острых отравлений клозапином (случаев обнаружения клозапина в биологических средах) в Москве за 2005–2013 гг., определив их структуру и количественные показатели, а также существующие подходы к их оценке.

3. Изучить и систематизировать клинические, морфологические и лабораторные проявления острых отравлений клозапином с учётом его концентрации в крови для обоснования судебно-медицинских экспертных критериев их оценки.

4. Разработать практические рекомендации по совершенствованию судебно-медицинской диагностики и экспертной оценки смертельных отравлений клозапином.

Научная новизна работы состоит в комплексном изучении клинимоρφологических и токсикологических признаков острого отравления клозапином, выявлении и обосновании новых критериев для их судебно-медицинской диагностики и экспертной оценки.

Впервые проведено комплексное эпидемиологическое, морфологическое, клиническое и лабораторное изучение судебно-медицинского материала в случаях острого смертельного отравления клозапином.

Впервые на клиническом судебно-медицинском материале изучено аритмогенное действие клозапина и предложено использовать в судебно-медицинской практике методику измерения параметров интервала QT (показателей риска развития аритмий) и их оценки с учётом клинических данных.

На основе выявленных клинимоρφологических и токсикологических признаков предложена адаптированная номенклатура концентраций клозапина в крови для посмертной судебно-медицинской диагностики отравлений.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в разработке практических рекомендаций (алгоритма) по совершенствованию судебно-медицинской диагностики смертельных отравлений клозапином.

Применительно к целям и задачам судебно-медицинской экспертизы впервые определены достоверные критерии судебно-медицинской оценки токсикологических данных о погибших в случаях обнаружения клозапина в их крови.

Разработанные и утверждённые методические рекомендации «Посмертная диагностика острых отравлений клозапином» могут быть использованы в работе государственных судебно-экспертных учреждений Российской Федерации независимо от их ведомственной принадлежности. Результаты исследований использованы при проведении 25 практических судебно-медицинских экспертиз.

Методология и методы исследования

В работе целенаправленно, планомерно и активно использовались эмпирические и теоретические, а также общенаучные (анализ, обобщение, аналогия, дедукция, классификация и др.) методы сравнительного анализа имеющихся данных. Результаты подвергались математико-статистической обработке и анализу.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Проведённым наукометрическим и ретроспективным эпидемиологическим анализом 393 случаев отравления клозапином за период 2005–2013 гг. установлено, что существующая методика диагностики смертельных отравлений клозапином, основанная преимущественно на токсикологических данных, не является совершенной, так как обнаружение в биологических средах организма клозапина не является статистически достоверным свидетельством наступления смерти в результате отравления. Осуществляемая на сегодняшний день дифференциальная диагностика этих отравлений без учёта современных токсикологических сведений как о самом клозапине, так и о тех смесях, в составе которых он чаще всего применяется при криминальных отравлениях, включая этиловый алкоголь, является научно не обоснованной.

2. Представления, согласно которым отравления клозапином подтверждаются неспецифическими признаками быстро наступившей смерти и концентрацией клозапина в биологических средах трупа, должны быть расширены за счёт установления статистически достоверной зависимости между выявляемыми лабораторно-морфологическими диагностическими признаками и конкретной концентрацией клозапина в крови погибших.

3. Выявлены достоверные диагностические комплексы клинических, морфологических и лабораторных признаков, которые позволяют проводить дифференциальную диагностику смертельных отравлений клозапином в разных судебно-медицинских диагностических ситуациях, сопровождающихся обнаружением клозапина в биологических средах трупа.

4. На основе выявленных статистически значимых достоверных клинико-морфологических и лабораторных признаков смертельных отравлений клозапином разработана методика судебно-медицинской оценки токсикологических данных во всём диапазоне встречающихся в экспертной практике концентраций клозапина в крови погибших. Использование предлагаемой номенклатуры концентраций клозапина в крови, основанной на сопоставлении клинико-морфологических и лабораторных данных, существенно расширяет возможности судебно-медицинской экспертизы в отношении достоверности и научной обоснованности экспертных выводов о причине смерти в случаях обнаружения клозапина в биологических средах трупа.

Личное участие автора

Суммарное участие автора на всех этапах работы составило 90 %. Автором диссертации самостоятельно проведён поиск, сбор и анализ архивной документации — 393 случая («Акты судебно-медицинского исследования трупа», «Заключения эксперта») на этапе эпидемиологического исследования и 215 случаев на этапе анализа; 69 комиссионных судебно-медицинских экспертиз; 70 медицинских карт стационарного больного. Анализ химико-токсикологических данных, а также методик судебно-химического определения клозапина проводился при консультировании с сотрудниками отделения газохроматографических методов исследования Бюро судмедэкспертизы Москвы. Статистическая обработка полученных данных проводилась самостоятельно при консультировании и контроле сотрудников кафедры медицинской кибернетики и информатики Медико-биологического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Соответствие работы паспорту научной специальности

Цель, задачи, научные положения и результаты выполненного исследования направлены на совершенствование судебно-медицинской экспертизы отравлений. В работе также уделяется внимание вопросам дифференциальной диагностики отравлений клозапином и некоторых причин внезапной смерти.

Таким образом, диссертационная работа соответствует 3-му и 5-му пунктам паспорта специальности 14.03.05 — «Судебная медицина».

Степень достоверности и апробация диссертации

Результаты исследования доложены и обсуждены на заседании кафедры судебной медицины ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва, 2011, 2012, 2014); на научно-практической конференции с международным участием «Судебная медицина и медицинское право: актуальные вопросы», посвящённой памяти заслуженного деятеля науки РФ, профессора Г. А. Пашиняна (Москва, 2011); на научно-практической конференции с международным участием «Морфология критических и терминальных состояний», посвящённой 85-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РФ, профессора В. И. Алисиевича (Москва, 2011); на XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012); на XLVII Республиканской научно-практической конференции судебно-медицинских экспертов и криминалистов республики Татарстан (Казань, 2013); на межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы судебной медицины и медицинского права» (Суздаль, 2013); на научно-практической конференции с международным участием «Перспективы развития судебной медицины и экспертной практики» в рамках VII Всероссийского съезда судебных медиков «Задачи и пути совершенствования судебно-медицинской науки и экспертной практики в современных условиях» (Москва, 2013); на XIX Всероссийской научно-практической конференции «Консолидация науки и практики в лабораторной медицине» (Москва, 2014), на научно-практической конференции молодых учёных Центрального федерального округа «Современные методы лабораторной и инструментальной диагностики травм и заболеваний. Профилактика профессиональной заболеваемости специалистов» (Москва, 2014).

Достоверность результатов работы подтверждается большим объёмом изученного материала, выполнением лабораторных исследований на сертифицированном оборудовании, использованием современных методик математико-

статистической обработки данных, разносторонним анализом данных (в том числе созданием из всего судебно-медицинского материала нескольких групп выборок по разным квалифицирующим признакам).

Реализация и внедрение результатов исследования

Результаты исследования в форме методических рекомендаций «Посмертная диагностика острых отравлений клозапином» (утверждены Учёным советом ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, протокол № 5 от 16 октября 2014 года) используются в практической работе ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, ГБУЗ города Москвы «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы», ГАУЗ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Республики Татарстан», ОБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы Ивановской области», ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы», ФГКУ «111 Главный государственный центр судебно-медицинских и криминалистических экспертиз» Министерства обороны России, ГБУЗ Республики Карелия «Бюро судебно-медицинской экспертизы», а также внедрены в учебный процесс кафедр судебной медицины ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, ГБОУ ВПО Казанского государственного медицинского университета, ГБОУ ВПО Новосибирского государственного медицинского университета. По теме диссертации подана заявка на получение патента на изобретение «Способ определения причины смерти при отравлении клозапином» (№ 2014127706/15 (044773)).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 2 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации.

Структура и объём диссертации

Диссертация написана на русском языке, выполнена печатным способом на 248 страницах компьютерного набора, иллюстрирована 37 таблицами, 10 схемами, 7 диаграммами, 3 рисунками, 24 микрофотографиями. Состоит из

введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и 5 приложений. Указатель литературы включает 231 источник, из них 109 отечественных и 122 зарубежных.

ГЛАВА 1

КЛОЗАПИН В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Характеристика клозапина

1.1.1. Краткая историческая справка

Антипсихотический препарат клозапин является родоначальником группы так называемых «атипичных» нейролептиков [57].

Антипсихотическая терапия со времени формирования научной психиатрии всегда занимала ключевое место в системе лечения больных шизофренией. В донейролептический период в качестве симптоматических средств при купировании психозов применялись в основном препараты растительного происхождения (красавка, белена, опиаты), бромиды, внутривенное введение кальция и наркотический сон. В конце 40-х годов XX века стали использоваться соли лития и антигистаминные средства. Синтез и последующее изучение в начале 50-х годов хлорпромазина ознаменовали открытие психофармакологической эры в истории лечения психических заболеваний. J. Delay и P. Deniker предложили для обозначения нового класса медикаментов термин «нейролептик», в буквальном переводе с греческого означающий «берущий, схватывающий нервную систему» [57]. В 1958 г. наряду с другими нейролептиками фенотиазиновой структуры появился галоперидол; в 1966 г. — сульпирид. Эти препараты имели характерные побочные эффекты — экстрапирамидные расстройства (паркинсонизм, дистония, акатизия), которые наблюдались у 50–60 % больных и усугубляли течение основного заболевания, социальную дезадаптацию больных. Для устранения экстрапирамидных симптомов требовалось дополнительное применение антихолинергических препаратов [57].

В 1968 г. был синтезирован препарат, названный клозапином (на территории бывшего СССР и Российской Федерации более известный под своими торговыми названиями Азалептин и Лепонекс), отличительной чертой лекарственного средства явилось практическое отсутствие экстрапирамидных

расстройств [2, 40, 57, 77]. Это было положено в основу выделения группы атипичных нейролептиков (атипичных антипсихотиков, что, по мнению специалистов, терминологически более правильно [57]. Несмотря на это, в некоторых странах клозапин не был разрешён для клинического применения в связи с многочисленными побочными эффектами, в частности, в Великобритании и США — до 1990 г. [25]. Впоследствии разрешение на его назначение было выдано, но применение ограничено, главным образом в связи с возможностью развития агранулоцитоза и нейтропенического сепсиса (но не риска внезапной смерти) [109]. Препарат назначали в случаях рефрактерной шизофрении, отмечая высокий терапевтический эффект. И в настоящее время клозапин прежде всего назначают при шизофрении, резистентной к терапии другими нейролептиками (и/или при их непереносимости) [2, 40, 128]. К другим показаниям относят маниакальные состояния, маниакально-депрессивный психоз, психомоторное возбуждение при психопатиях, эмоциональные и поведенческие расстройства (в т.ч. у детей), расстройства сна [2, 40]. Препарату нашлось и немедическое применение — он стал удобным орудием в руках преступников.

В России о криминальных отравлениях клозапином стало известно в начале XXI века, он «пришёл на смену» препарату из другой фармакологической группы — клофелину, после того как последний был поставлен на предметно-количественный учёт [89]. Отмечено, что пик концентрации клозапина в крови достигается позже, чем у клофелина, следовательно, необходимый эффект передозировки наблюдается позднее, однако действие клозапина сохраняется дольше [89].

Клозапин обратил на себя внимание нарушителей закона в связи с особенностями клинической картины при интоксикации (человек «засыпает» и не способен оказать сопротивление). Известно, что во многих крупных городах (Москва, Пермь, Екатеринбург) существовали преступные группировки, специализирующиеся на хищениях личных вещей, денег, автомобилей граждан. В литературных источниках описаны типовые «сценарии» поведения преступников [85, 89]. Так, неоднократно сообщалось об острых отравлениях клозапином,

произведённых частными таксистами в тёмное время суток с целью приведения человека в беспомощное состояние для последующего ограбления. Препарат растворяли в напитках, имеющих тёмную окраску и ярко выраженный вкус, маскирующий собственный горьковатый вкус клозапина (кофе, кола, спиртное). Жертве предлагается напиток под каким-либо предлогом, например, за рождение ребёнка у водителя, чтобы пассажиру было «неудобно» отказать. Когда пассажир теряет сознание, его оставляют в безлюдном месте. Как отмечает Д. С. Слюндин, имела место также продажа напитков с растворённым препаратом в небольших торговых точках, как правило, находившихся на улице [85]. Существуют и другие типичные сценарии криминальных отравлений [85, 89]. Особенностью криминальных отравлений, по наблюдениям Д. С. Слюндина, является наличие второго токсиканта — этилового спирта [85].

Имеются данные о приёме клозапина наркозависимыми лицами с целью купирования абстинентного синдрома [105].

В 2005 году клозапин, как и его «предшественник» клофелин, был поставлен на предметно-количественный учёт и в настоящее время отпускается по рецепту врача [75], однако случаи острых отравлений по-прежнему регистрируются в различных регионах страны.

1.1.2. Химическая структура, дозировка препарата

Клозапин представляет собой трициклическое соединение, формула $C_{18}H_{19}ClN_4$ (рис. 1.1), имеет элементы сходства с трициклическими антидепрессантами и частично с бензодиазепиновыми транквилизаторами [58]. Химическое название — 8-хлор-11-(4-метил-1-пиперазинил)-5Н-дибензо-[b,e]-[1,4]-дiazепин [40]. Жёлтый мелкокристаллический порошок, растворим в хлороформе, малорастворим в ацетоне, ацетонитриле, этилацетате и этаноле; практически нерастворим в воде [40, 126, 128].

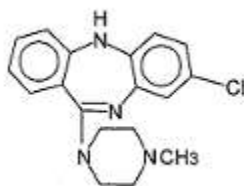


Рисунок 1.1. Химическая формула клозапина

Клозапин — это международное непатентованное наименование препарата. В судебной медицине ранее часто использовалось одно из торговых названий — Лепонекс, а в некоторых работах употребляется другое широко известное торговое название — Азалептин [9, 25, 26, 27, 59, 89, 97]. Однако мы считаем правильным в данной работе и судебно-медицинской документации указывать международное непатентованное наименование (МНН) — клозапин [40]. Препарат известен также как алемоксан, азалептол, ипрокс, клозарил, клазарил, клозастен, лапенакс, лепотекс [25, 40, 85]. В настоящее время в России наиболее распространены Лепонекс[®] производителя «Новартис», Швейцария; Азалептин[®] отечественного производителя «ОАО Органика». При сравнительной оценке лепонекса и азалептина Л. Н. Годовикова обратила внимание на бóльшую тяжесть побочных эффектов при приёме азалептина [16].

Клозапин входил в список Б соответствующего перечня лекарственных средств (Приказ Минздрава РФ от 31 декабря 1999 г. N 472 "О Перечне лекарственных средств списков А и Б") [74] до отмены данного документа в 2010 году [73]. В настоящее время препарат отпускается по рецепту врача, он входит в перечень лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учёту в аптечных учреждениях [75].

Лекарственные формы, содержащие клозапин: препарат обычно выпускается в виде таблеток по 25, 50 и 100 мг, известны также гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь для детей, раствор для инъекций, порошок [3, 40].

Разовая доза для взрослых — 50–200 мг, начальная суточная — 150–300 мг, средняя суточная — 200–400 мг. Высшая суточная доза — 600 мг, однако некоторым пациентам требуется до 900 мг/сут [109]. Дозу подбирают инди-

видуально, начиная с назначения небольших (25 мг) и повышая их на 25–50 мг в день до получения терапевтического эффекта [109].

Смертельная доза клозапина для взрослых составляет 3000 мг (120 таблеток по 25 мг, 30 таблеток по 100 мг) [97], однако в литературе описаны нефатальные случаи отравлений при приёме более высоких доз препарата. Так, по данным М. В. Krassner, 11 пациентов выжили после приёма более 4000 мг [180], 1 пациент — после приёма 10000 мг [197], а рекордное количество принятого препарата при описанном нефатальном отравлении — 16000 мг (16 г) [25]. С другой стороны, описан случай смертельного отравления клозапином при одномоментном приёме 200 мг препарата 25-летним мужчиной [190]. Для клозапина характерна близость терапевтических и токсических концентраций [7].

В итоге зарубежного 13-летнего ретроспективного исследования установлено, что 50 %-ный риск развития умеренной или тяжёлой интоксикации возникает при приёме 0,9 г клозапина пациентами старше 50 лет и 14,5 г пациентами моложе 50 лет [207]. Минимальная доза, которая вызвала интоксикацию — 0,1 г. У пациентов старше 50 лет значительно повышен риск тяжёлого течения. Обнаружена корреляция между величиной дозы клозапина и тяжестью отравления [207].

1.1.3. Фармакокинетика клозапина

При приёме внутрь препарат абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) быстро и практически полностью, механизм всасывания — простая диффузия [89]. Абсорбируется преимущественно неионизированная фракция, следовательно, клозапин частично всасывается в кислой среде желудка и затем в щелочной среде кишечника [44, 111]. Всасывание из кишечника ухудшается при приёме гелеобразных антацидов и колестирамина [40]. Попадая в кровь, клозапин на 95 % связывается с белками плазмы крови [2, 40]. Максимальная концентрация (C_{\max}) в крови после однократного и многократного приёма лекарства определяется через 1–4 ч [109], по данным других источников — 1–6 ч [2, 40]. По данным R. Bell, после однократного введения внутрь клозапи-

на в дозе 200 мг 10 больным шизофренией максимальная концентрация препарата в плазме крови достигалась через 6,3 часа и составляла 0,386 мкг/мл [117].

В связи с умеренным темпом метаболизма при первом прохождении через печень биодоступность перорально введённого клозапина варьирует от 27 до 50 % [109]. Существует линейная корреляция между дозировкой клозапина и его концентрацией в плазме [148].

Распределяется в биосредах неравномерно с преимущественным накоплением в тканях мозга, сердца и печени [10]. По данным других авторов, наибольшее количество вещества концентрируется в лёгких [109], в желудочно-кишечном тракте, печени, почках [89], лёгких, печени, почках [40]. В работе О. И. Соколовой отмечено, что клозапин проявляет сродство к жировым тканям, в которых накапливается [89]. Объём распределения (V_d) клозапина достаточно высок — от 2 до 9 л/кг, в других источниках 1,6 и 5 л/кг, что обуславливает относительно невысокое содержание препарата и его метаболитов в крови [89, 116, 120]. Распределение по органам происходит в три стадии: 1-я характеризуется падением концентрации вещества в крови и накоплением в паренхиматозных органах; во 2-й идёт накопление во всех органах; 3-я — самая продолжительная по времени, характеризуется накоплением соединения в органах выделения (печени, почках) с одновременным уменьшением концентрации в остальных тканях [125].

Метаболизм клозапина происходит, главным образом, в печени цитохромом P-450_{1A2} и P-450_{3A4}, первый этап биотрансформации представляет собой ряд окислительных процессов, второй — конъюгацию [25, 36]. Основными метаболитами являются дезметилклозапин (норклозапин) и его глюкурониды, клозапин-N-оксид, 7-гидрокси-8-хлор-клозапин, клозапин-сульфат и другие (рис. 1.2), которые обладают высокой связывающей способностью с белками сыворотки крови. В тканях мозга клозапин метаболизируется каталазным окислением флавиносодержащей монооксигеназой, его основным метаболитом является клозапин-N-оксид [145]. По данным клинических и экспериментальных исследований можно предположить, что у мужчин метаболизм препарата про-

текает значительно быстрее [144, 169]. Темп метаболизма может быть снижен из-за заболевания печени, например, выраженного цирроза [138].

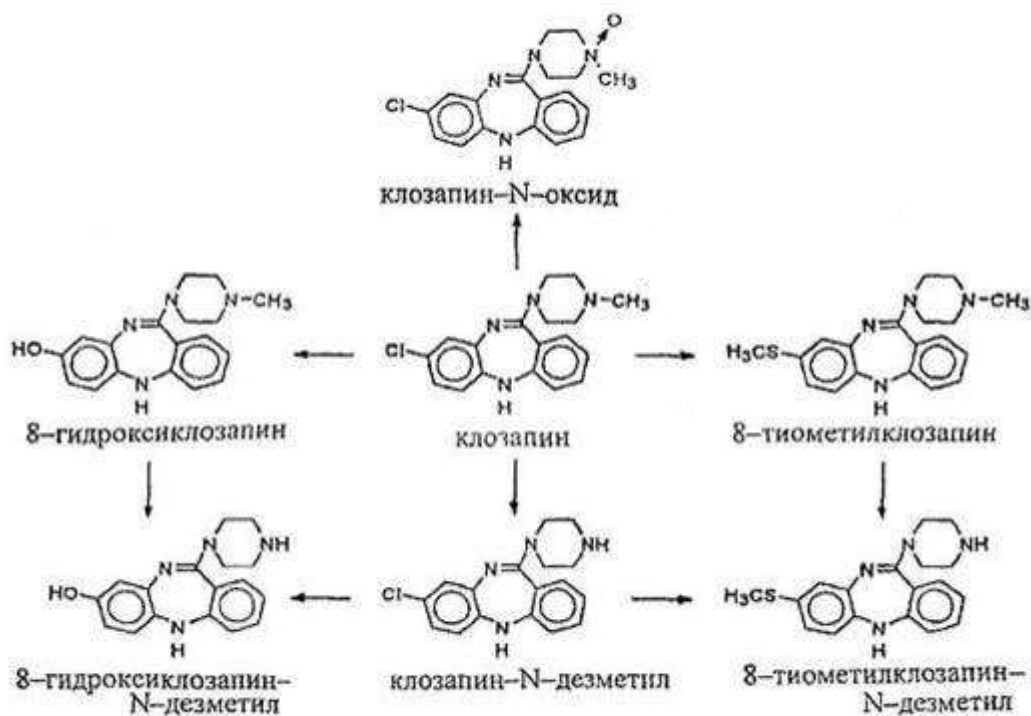


Рисунок 1.2. Схема метаболизма клозапина [89]

Ранее считалось, что метаболиты клозапина обладают незначительной токсичностью [2, 40, 115, 120], однако у некоторых авторов отмечается, что реактивные промежуточные формы метаболитов, образующиеся в нейтрофилах и предшественниках гранулоцитов при миелопероксидазном окислении, и метаболит цитохромного окисления — дезметилклозапин способны вызвать развитие агранулоцитоза вследствие апоптоза гранулоцитов [25, 169, 225]. Агранулоцитоз является серьёзной проблемой при регулярном применении клозапина, в связи с чем во многих странах проводится мониторинг лейкоцитов крови (а в некоторых государствах он обязателен и включает проведение анализа крови еженедельно с момента назначения препарата в течение 18 недель, затем раз в 2 недели в течение одного года, после чего ежемесячно) [150, 199].

В работе К. К. Ильяшенко и соавт. указаны активные и неактивные метаболиты клозапина: к первым относят дезметилклозапин и клозапин-N-оксид, ко вторым — глюкурониды, гидрокси- и метилтиопроизводные [36].

При суточной дозе 100–900 мг содержание норклозапина и клозапин-N-оксида составляют около 46 и 16 % от концентрации клозапина в плазме крови соответственно [25, 115].

Имеются сведения, что клозапин-N-оксид может подвергаться обратной трансформации в клозапин, тем самым поддерживая его длительную циркуляцию в организме [36].

При выявлении корреляции между дозой клозапина, концентрацией в крови и выраженностью клинических симптомов необходимо учитывать не только содержание в крови клозапина, но и норклозапина. Некоторые авторы предлагают использовать не отдельные показатели их содержания, а общую сумму концентраций клозапина и норклозапина [122, 164, 213]. При этом активность P-450_{1A2}, по мнению E. Daily и соавт. (2002), можно оценить опосредованно по величине отношения содержания норклозапина к содержанию клозапина в плазме крови [134].

Для некоторых препаратов (например, трициклических антидепрессантов) рассматривали отношение исходного вещества к его метаболиту: высокое отношение свидетельствует о возможном остром отравлении, поскольку при жизни метаболические центры насыщаются и концентрация исходного вещества в крови остаётся высокой [132].

Выделение клозапина из организма в целом носит двухфазный характер с первой быстрой и второй замедленной фазами. Препарат имеет достаточно длинный период полувыведения — $T_{1/2}$ 4,5–7,5 ч. [116], по данным других авторов, $T_{1/2}$ 6–17 ч. [11]. Время полувыведения $T_{1/2}$ клозапина подвержено большим колебаниям, после приёма однократной дозы 75 мкг — 8 часов (в интервале от 4 до 12 ч.), при приёме по 100 мкг 2 раза в сутки — 12 часов (в интервале от 4 до 66 ч.) [2, 40, 89]. По данным из другого источника, период полувыведения второй, замедленной фазы в среднем 12 часов (с колебаниями от 6 до 24 часов) [10]. Около 50 % введённой дозы выводится с мочой и 30–35 % с жёлчью, в основном в виде метаболитов [10, 40]. Для клозапина характерна энтерогепатическая циркуляция [40, 109].

1.1.4. Фармакологическое действие клозапина

Шведский исследователь А. Carlsson в 2000 году был удостоен Нобелевской премии за разработку в 1960-е годы дофаминергической теории развития шизофрении и антипсихотического действия нейролептиков [77]. Согласно этой теории, нейролептики блокируют дофаминовые рецепторы 2-го типа (D_2) в структурах мозга (стриатуме, прилежащем ядре, коре мозга), блокада этих рецепторов подавляет центральную дофаминергическую нейротрансмиссию и развивается компенсаторное увеличение скорости биосинтеза и метаболизма дофамина. В целом взаимодействие нейролептика с организмом представляет собой связывание более чем с 15-ю типами известных к настоящему времени рецепторов [25, 77]. При этом «типичные» препараты на 70–80 % связываются с D_2 -рецепторами базальных ганглиев, чем объясняется возникновение экстрапирамидных побочных эффектов. Для атипичных нейролептиков характерен иной профиль рецепторного связывания. Они демонстрируют «занятость» 80–90 % серотониновых рецепторов 5-HT₂ типа в корково-лимбической области; проявляют слабое сродство к D_1 и D_2 -рецепторам при более высоком к D_3 (с избирательным действием по отношению к мезолимбической и мезокортикальной дофаминергическим системам мозга) [77, 85]. Благодаря этому они практически не вызывают при терапевтических дозах экстрапирамидные расстройства, сохраняя антипсихотическую активность. С повышением дозы атипичных нейролептиков риск развития экстрапирамидных побочных эффектов увеличивается в связи с повышением степени его связывания с D_2 -рецепторами [143, 194], однако по сравнению с традиционными препаратами они протекают менее выражено [185].

Рецепторный профиль клозапина можно представить следующим образом: известно его воздействие на дофаминовые D_1 , D_{2L} , D_{2S} , D_3 , D_4 , D_5 -рецепторы; серотониновые 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{2D}, 5-HT₃, 5-HT₆; 5-HT₇; гистаминовые H_1 ; $M_{1,2,3,4,5}$ -холинорецепторы; α_1 и α_2 -адренорецепторы [25, 77]. В отношении большинства перечисленных типов ре-

цепторов клозапин является антагонистом, и только на D_3 , 5-HT_{1A} оказывает агонистическое действие [25].

Помимо основного антипсихотического действия, у клозапина отмечено седативное (блокада адренорецепторов ретикулярной формации ствола); противорвотное (блокада дофаминовых D_2 -рецепторов триггерной зоны рвотного центра); гипотермическое (блокада дофаминовых рецепторов гипоталамуса) [40]. Клозапин не влияет на концентрацию пролактина в крови, в отличие от «типичных» нейролептиков [77].

Большое количество точек приложения — рецепторов как центральных, так и периферических — объясняет обилие побочных эффектов препарата. Так, серотониновые 5-HT_3 -рецепторы присутствуют в ЦНС, в тромбоцитах, гладкомышечных тканях кровеносных сосудов, ЖКТ, лёгких и других органах, во многом определяя процессы сокращения кровеносных сосудов, матки, кишечника, бронхов и других органов, агрегации тромбоцитов, увеличения проницаемости капилляров [25]. Блокада этих рецепторов приводит к тромбоэмболии кровеносных сосудов, развитию гипертонических процессов, мигрени, гипокинезии желудка и кишечника, возможно даже образование острого мегаколона [56, 112]. Также клозапин вызывает дозозависимое блокирование обратного захвата норэпинефрина [156] и селективно блокирует ГАМК_A -рецепторы, что является одним из механизмов развития сильного антипсихотического эффекта, но повышает риск развития судорожного синдрома, тремора, тошноты, головокружения [25].

1.1.5. Клозапин и риск внезапной смерти

В литературе имеются данные о случаях внезапной смерти на фоне приёма клозапина и других антипсихотических препаратов в терапевтических целях [109, 110, 192, 208, 219]. В 2004 г. исследователи из Нидерландов провели популяционное исследование «случай–контроль», в котором были изучены 554 случая внезапной сердечной смерти [219]. Риск смерти был в три раза выше у тех, кто принимал антипсихотические препараты, причём значительно выше

(в 6 раз) у тех, кто получал бутирофеноны (преимущественно пипамперон и галоперидол). Тенденция к повышению риска отмечалась у лиц моложе 65 лет [219]. I. Modaí и соавт. (2000 г.) обнаружили четырёхкратное увеличение количества случаев внезапной смерти среди 561 пациента, которые принимали клозапин, по сравнению с 4918 участниками контрольной группы [192].

Описаны наблюдения удлинения интервала QT на ЭКГ при лечении клозапином [25]. Результаты проспективных исследований показывают, что у лиц с удлинением интервала QT больше 500 мс повышается риск серьёзных аритмий, например, желудочковой тахикардии и «пируэтной», или двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии (пируэт-тахикардия, torsade de pointes) [110]. Примерно в одном из десяти случаев пируэт-тахикардия приводит к смерти [110].

В настоящее время изучены тонкие механизмы, объясняющие причину удлинения интервала QT . Так, в экспериментальных исследованиях на животных было доказано, что клозапин блокирует реполяризацию калиевых каналов IKr , кодируемых геном human ether-a-go-go-related (HERG)) [137, 140, 220] и это приводит к удлинению сегмента $S-T$ и зубца T , а следовательно, интервала QT [110]. Также клозапин дозозависимым образом блокирует кальциевые каналы, приводя к реполяризационным нарушениям сердечной деятельности, неспецифическим изменениям зубца T и интервала ST , изменению частоты сердечных сокращений; это связывают и с его способностью вызывать антихолинергический эффект [25].

Считают, что риск внезапной смерти, связанный с антипсихотическими препаратами, повышается у лиц с уже имеющимся заболеванием сердца, у тех, кто принимает одновременно несколько препаратов, действующих на интервал QT , и у тех, кто принимает антипсихотические препараты в высокой дозе в течение длительного периода времени [110].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в одной из публикаций рассматривает сам продолжительный приём клозапина и оланзапина как фактор риска развития избыточного веса, метаболических нарушений, в частности,

дислипидемии, гипергликемии, кетоацидоза и др. (что, в свою очередь, входит в число факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы) [199].

Исследователи отмечают связь приёма клозапина с развитием потенциально фатального миокардита у соматически здоровых относительно молодых пациентов, страдающих шизофренией [159]. С 1980 года известно о 213 случаях миокардита у лиц, принимающих клозапин, для 50 из них заболевание закончилось летально [162, 191]. Имеются данные, что около половины случаев вызванного клозапином миокардита заканчивались смертью, примерно четверть этих лиц умирали внезапно [110]. Таким образом, при судебно-медицинской диагностике причин «внезапной смерти» следует учитывать, что в некоторых случаях у лиц, использующих клозапин с терапевтической целью, может развиваться миокардит.

1.1.6. Особенности взаимодействия клозапина с другими веществами

Учитывая широкую распространённость сочетанных отравлений, важно отметить некоторые особенности взаимодействия клозапина с другими препаратами. Наиболее частый при криминальных отравлениях «спутник» клозапина — этиловый спирт, а также опиаты, седативные и снотворные средства при сочетанном отравлении усугубляют клинические симптомы поражения нервной системы [109]. Однако стало известным, что этиловый спирт и ряд других веществ (в том числе никотин, карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, рифампицин) повышают активность ферментов системы цитохрома Р-450, что ускоряет метаболизм клозапина при сочетанных отравлениях и приводит к более быстрому снижению концентрации клозапина в крови [85, 206]. Соответственно, совместный приём с препаратами, понижающими активность данного цитохрома (циметидин, антибиотики из группы макролидов, кофеин, ряд ингибиторов обратного захвата серотонина, особенно флувоксамин), является причиной более медленного метаболизма клозапина [25, 109, 206].

Содержание клозапина в крови может быть выше при сочетании с препаратами, обладающими более высокой степенью связывания с белками (напри-

мер, с варфарином) [25]. По другим данным, лекарственные средства с высокой степенью связывания с белками (дигоксин, гепарин, варфарин) вытесняются из участков связывания клозапином, что приводит к неблагоприятным клиническим эффектам [109].

К повышению концентрации клозапина в сыворотке крови приводили также сопутствующие инфекционно-воспалительные заболевания [206].

Химико-токсикологические исследования, проведённые в 2009 году, показали, что при сочетанных отравлениях клозапин наиболее часто употребляют с производными бензодиазепинового ряда и карбамазепином [36]. Наличие дезметильных активных метаболитов, кумулятивного эффекта клозапина и бензодиазепинов приводит к потенцированию действия друг друга и усилению токсических эффектов (чрезмерное снижение артериального давления, угнетение или остановка дыхания) [36, 40]. Метаболиты карбамазепина относятся к общетоксичным метаболитам, которые при слабости обезвреживающих систем способны повреждать мембраны клеток, структурные и ферментные белки, нарушать синтез нуклеиновых кислот. Даже в терапевтических дозах совместный приём этих психотропных препаратов повышает риск проявления токсических эффектов каждого из них [36, 40].

Считается, что клозапин:

— нельзя применять совместно с трициклическими антидепрессантами, пиразололсодержащими нестероидными противовоспалительными средствами, препаратами золота, тиреостатиками и противомаларийными лекарственными средствами [19];

— ослабляет эффект леводопы и других дофаминостимуляторов;

— усиливает антихолинергические эффекты атропиноподобных лекарственных средств;

— может усиливать гипотензивное действие антигипертензивных средств [40, 109].

При одновременном приёме клозапина с препаратами лития повышается нейротоксичность (отмечаются бред, судороги, экстрапирамидные расстрой-

ства). В результате совместного приёма с депрессантами костного мозга повышается миелосупрессивный эффект [40, 109].

1.2. Острые отравления клозапином

1.2.1. Эпидемиология острых отравлений клозапином

По данным зарубежных авторов, отмечается рост числа острых отравлений атипичными нейролептиками [163]. Ещё в 1999 г. 76 % острых интоксикаций антипсихотическими препаратами, зарегистрированных в Массачусетском центре контроля отравлений, приходилось на долю атипичных нейролептиков, при этом прогнозируется их дальнейшее увеличение [120]. Растёт число случаев приёма данных препаратов с целью опьянения. За период 2000–2002 гг. в США зарегистрировано 1327 случаев развития зависимости от атипичных нейролептиков, в том числе и от клозапина [160], который среди препаратов этой группы вызывает наиболее тяжёлые острые отравления [25, 47, 120, 121].

В период с 1993 по 2004 гг. в Англии было зарегистрировано 713, в Уэльсе — 5602 смертельных случая отравления нейролептиками [151]. Причём, после ограничения использования тиоридазина в 2000 г. количество случаев отравления этим препаратом снизилось практически до нуля к 2002 г., но «на смену» ему пришли атипичные нейролептики, среди которых особо выделяют клозапин, оланзапин (по структуре и действию близок к клозапину) и кветиапин [151].

В Хорватии отмечены стабильно высокие показатели отравлений нейролептиками за 15-летний период (19,7–20,6 %, 2-е место в ряду отравлений психоактивными лекарственными средствами), в связи с чем авторы обращают внимание на необходимость более детального исследования [188].

В Российской Федерации, несмотря на предпринимаемые правоохранительными органами попытки контролировать оборот лекарственных препаратов, содержащих клозапин, число пострадавших в первом десятилетии XXI века нарастало. Так, с 2003 по 2006 гг., по данным токсикологического отделения городской клинической больницы (ГКБ) № 33 (Москва), количество крими-

нальных отравлений клозапином увеличилось в 19,3 раза, составив в 2006 г. 1120 случаев [85]. В реанимационное отделение токсикологического центра Санкт-Петербурга с 2004 по 2008 гг. было госпитализировано 323 пострадавших с острым отравлением клозапином [105]. В период с 2002 по 2006 гг. в Свердловский областной центр по лечению острых отравлений поступило 225 пациентов с диагнозом «острое отравление клозапином», из них 11 случаев закончились летальным исходом, что составило 4,9 % [20].

В таблице 1.1. представлены случаи отравлений клозапином за 2003–2006 гг. по лечебным учреждениям и Бюро судебно-медицинской экспертизы (СМЭ) некоторых населённых пунктов России [85, 89].

Таблица 1.1

Количество случаев криминальных отравлений клозапином по данным лечебных учреждений и Бюро СМЭ некоторых городов России

Название учреждения	Количество отравлений клозапином			
	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.
Лечебные учреждения				
Отделение токсикологической реанимации ГКБ №33 им. проф. А.А. Остроумова (Москва)	58	586	956	1120
Городская клиническая наркологическая больница (г. Пермь)	7	23	41	н/д*
Муниципальное учреждение «Психиатриче- ская больница» (г. Березники)	н/д	н/д	63	н/д
Республиканский наркологический диспансер (г. Уфа)	н/д	н/д	27	н/д
Бюро судебно-медицинской экспертизы				
Свердловское областное Бюро СМЭ	7	17	24	25
Белгородское областное Бюро СМЭ	1	0	11	н/д
Владимирское областное Бюро СМЭ	4	1	5	н/д
* н/д —нет данных				

В Бюро СМЭ г. Москвы за период с 2005 по 2011 гг. выявлено 584 случая обнаружения клозапина в биоматериале [30].

1.2.2. Анализ условий и обстоятельств наступления смерти

В случаях отравлений клозапином преобладают мужчины трудоспособного возраста. При криминальных отравлениях «жертвы» ограблений обнаруживаются в самых различных местах: на улице, в лесопарках, подъездах, платформах метро, в вагонах электропоездов, на вокзалах, остановках автобуса [13, 85, 27, 158].

Следует помнить и о возможности суицида с помощью клозапина [13]. В анамнезе и катамнезе могут встречаться данные относительно предшествующего длительного приёма препарата с лечебной целью [27]. В работе Л. Н. Зиминой и соавт. в результате изучения анамнеза и катамнеза пациентов выявлено, что 23 (46 %) из 50 умерших от отравления в стационаре находились на учёте в психоневрологическом диспансере (ПНД) по поводу шизофрении, эпилепсии, хронического алкоголизма и наркомании [26]. В работе О. В. Весёлкиной сообщается, что наибольший процент лиц, состоящих на учёте в ПНД, наблюдался среди погибших при попытке суицида [13].

При осмотре места происшествия и трупа на месте его обнаружения иногда находят рецепты, упаковки от различных лекарственных средств и сами вещества, в числе которых обнаруживается клозапин [48, 153].

Своевременная госпитализация пострадавшего благодаря современным методам детоксикации во многих случаях успешна [76, 85]. Так, по данным Д. Г. Слюндина, в токсикологическом отделении ГКБ № 33 им. проф. А. А. Остроумова (г. Москва) среди 2720 случаев криминальных отравлений клозапином, зафиксированных с 2003 по 2006 гг., отмечено всего два летальных исхода (0,07 %), причём от сопутствующих заболеваний с тяжёлым течением [85].

Со слов пациентов, через 5–15 минут после приёма подозрительного напитка возникало состояние, внешне сходное с состоянием сильного алкогольного опьянения: выраженное, быстро нарастающее головокружение, вынуждающее пострадавших «садиться на корточки» или приводящее к падению

из-за потери равновесия. В дальнейшем у многих отмечалось угнетение сознания [85].

На догоспитальном этапе, по данным литературы, в случаях отравлений клозапином часто ставят диагноз «алкогольная интоксикация», «отравление суррогатами алкоголя», «отравление опиатами», «отравление клофелином», «закрытая черепно-мозговая травма», «кома неясной этиологии» [85].

Представление о тяжести химической травмы даёт количественное содержание токсиканта в крови пострадавших [21]. В 2004 году Т. В. Ермохиной была выполнена диссертационная работа, в ходе которой проводилась токсиметрия клинических проявлений в случаях отравления клозапином, в результате чего были выделены пороговые, критические и смертельные концентрации токсиканта в крови (табл. 1.2) [25]. Под «пороговым» уровнем токсиканта в крови следует понимать минимальную концентрацию токсического вещества в плазме крови, вызывающую клиническую симптоматику отравления, но обычно при благоприятном исходе, так как интенсивность химической травмы не превышает компенсаторных возможностей организма. «Критический» уровень включает в себя те границы концентрации токсиканта в плазме крови, при которых возникают критические нарушения жизнедеятельности организма, а исход интоксикации становится неопределённым, так как во многом зависит от прочих факторов. «Смертельный» уровень токсиканта обычно имеет следствием летальный исход, обусловленный несовместимой с жизнью интенсивностью химической травмы [25].

Таблица 1.2

Концентрационные пороги клозапина в крови пострадавших при поступлении в стационар (по Ермохиной Т. В., 2004).

Название группы	Концентрация клозапина в крови, мкг/мл
Пороговая	0,12±0,06
Критическая	1,01±0,2
Смертельная	3,5±1,5

Материалом исследования Т. В. Ермохиной послужило обследование 220 человек с острым отравлением клозапином, подтверждённым токсикологическими исследованиями. При пороговых концентрациях клозапина в крови пациентов клиническая картина характеризовалась первыми специфическими симптомами отравления, свидетельствующими о нарушении функции ЦНС: вялостью, сонливостью, адинамией в сочетании с умеренной тахикардией от 86 до 94 уд/мин. В 70 % случаев систолическое артериальное давление было нормальным, в 20 % случаев снижалось до 81 мм. рт. ст. Исход заболевания у данной группы пострадавших всегда был благоприятным. Средняя продолжительность пребывания их в стационаре составила $3,2 \pm 0,6$ койко-дня [25].

Особенностью острых отравлений клозапином при его критических концентрациях в крови является развитие нейролептического синдрома и комы. Нейролептический синдром характеризуется спутанностью сознания; зрительными галлюцинациями, которые чаще бывают однообразными, малодинамичными; психомоторным возбуждением, протекающим по типу центрального холинолитического (двигательное возбуждение не выражено, ограничено пределами постели); гиперсаливацией, бледностью кожных покровов, тахикардией, склонностью к гипотензии, величиной зрачков средних размеров [25]. Нейролептический синдром по времени появления характеризуется как «ранний» — определяемый при поступлении пострадавших в стационар, и «поздний» — развивающийся после выхода из коматозного состояния. В отличие от «раннего», «поздний» нейролептический синдром характеризуется менее выраженной продуктивной психотической симптоматикой [25].

В группу пациентов со смертельной концентрацией клозапина в крови вошли 11 человек в возрасте $45,4 \pm 2,6$ года, продолжительность жизни составила $2,8 \pm 0,4$ дня. Ведущим симптомом у всех пациентов этой группы была глубокая кома, вплоть до атонической, с нарушением функции внешнего дыхания, требующим проведения искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), а также нестабильность гемодинамики с развитием синдрома «малого сердечного выброса». Последний обусловлен снижением венозного возврата крови и нарушением

сократительной способности в условиях гипоксемии, при этом производительность сердца поддерживается за счёт высокой тахикардии [24, 25]. Выраженная тахикардия регистрировалась в 91 % случаев, гипотония — у 81,8 % пострадавших.

При криминальных отравлениях клозапином с наличием второго токсиканта — этилового спирта — нейролептический синдром был кратковременным, нарушения сознания развивались быстро, но и быстро регрессировали при терапевтическом пособии [85]. Д. Г. Слюндин и соавт. связывают это с ускорением метаболизма клозапина вследствие индукции системы цитохрома P₄₅₀ при сочетанных отравлениях [85].

При анализе лабораторных показателей обращает на себя внимание лейкоцитоз, лимфоцитопения в сочетании со снижением показателей клеточного звена иммунитета, повышение лейкоцитарного индекса интоксикации. Со стороны биохимических показателей крови отмечается снижение содержания белка, повышение уровня креатинина, что свидетельствует о нарастании эндотоксикоза. Важную роль в патогенезе отравления играют активация процессов перекисного окисления липидов, что особенно выражено в головном мозге и печени, и угнетение активности системы антиоксидантной защиты [15, 25]. В условиях избыточной активации перекисного окисления липидов отмечается двухфазная реакция с кратковременной стимулирующей активностью глутатионпероксидазы в токсикогенном периоде и последующим угнетением активности фермента в соматогенном периоде отравления. Подавление активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в крови, головном мозге и печени может быть обусловлено как окислительной деструкцией глутатиона, так и дестабилизацией самих ферментов в условиях избыточной активации перекисного окисления липидов [23]. Показателем, свидетельствующим о нарастании перекисного окисления, является прогрессирующий рост содержания в крови малонового диальдегида [23, 24, 25]. Со стороны показателей гемореологии отмечается повышение вязкостных характеристик крови и плазмы, содержания фиб-

риногена, а также повышение агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов [24, 25].

Основным осложнением при острых отравлениях клозапином являлась пневмония [24, 25], частота которой возрастала соответственно увеличению концентрации токсиканта в крови. В группе пациентов с критической концентрацией клозапина в крови при глубокой коме вероятность развития пневмонии достигала 47 %. Уже в первые сутки пребывания в стационаре пневмония развивалась у 100 % пациентов из группы со смертельной концентрацией вещества в крови. Фоном для развития пневмонии служит ИВЛ, аспирация, а также венозный застой в лёгких. Проанализировав результаты, полученные при исследовании острых отравлений другими веществами, автор делает вывод о неспецифичности факторов развития пневмонии, что согласуется с данными других исследователей [33]. Обращают на себя внимание поражения трахеобронхиального дерева различной степени выраженности в виде катарального и эрозивного трахеобронхита [24, 25].

При отравлении клозапином существует высокий риск развития тромбоэмболии лёгочной артерии и её ветвей, что, как мы указывали ранее, является проявлением побочного действия препарата [131, 161]. Помимо способности клозапина вызывать повышение адгезии и агрегации тромбоцитов, имеет значение создание условий статического кровотока, что наблюдается у пострадавших в коматозном состоянии [196].

Причиной смерти в 1–2-е сутки отравления является интоксикация. К летальному исходу приводят грубые нарушения гомеостаза, функций центральной и периферической нервной системы, развитие эндотоксикоза [9, 25]. Среди типов танатогенеза для отравления клозапином более характерны мозговой (паралич дыхательного центра) и сердечный (острая сердечно-сосудистая недостаточность) [24, 25, 58]. В соматогенной фазе отравления, на 3–6 сутки, основными причинами смерти названы пневмония и тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) [13, 24, 25, 27].

1.2.3. Макро- и микроскопические изменения внутренних органов при отравлениях клозапином

При острых смертельных отравлениях клозапином патологические изменения во внутренних органах носят преимущественно неспецифический характер и проявляются дисциркуляторными расстройствами и дистрофическими изменениями паренхиматозных органов, как и при отравлениях другими препаратами нейротропного действия, что было отмечено ещё в 1982 г. М. А. Сапожниковой и М. В. Бариновой [81]. Также общим для отравлений многими веществами из данной группы является деление всех обнаруженных морфологических признаков на две основные группы: острого отравления и длительного предшествующего употребления вещества [100]. Это деление очень важно, поскольку на практике часто встречаются случаи острого отравления веществом нейротропного действия на фоне длительного предшествующего лечения данным препаратом или на фоне хронического алкоголизма, наркомании. Механизмы хронической химической травмы в этих случаях в целом похожи, а результатами их являются неспецифические склеротические изменения во многих органах, признаки хронического воспаления. Фиброз мягких мозговых оболочек, комплекс признаков вторичной кардиомиопатии, хронический персистирующий гепатит, стеатоз печени, фиброз и липоматоз поджелудочной железы — эти признаки хронической экзогенной интоксикации могут встречаться в той или иной степени выраженности при воздействии разных веществ [25, 26].

Относительно специфичны для клозапина эозинофильные миокардит и колит. Описано их развитие у некоторых пациентов спустя некоторое время после начала регулярного приёма данного препарата [159, 173]. Миокардит характеризовался в основном эозинофильной инфильтрацией миокарда и миоцитолитом [176, 190, 226]. При исследовании биоптатов толстой кишки у пациента с клозапин-ассоциированным колитом были выявлены участки деструкции крипт с эозинофильными инфильтратами и скоплениями лимфогистиоцитов [173]. В крови эозинофилия была выявлена у 13 % из группы пациентов, длительное

время принимавших клозапин, причём развивалась она в течение 4 недель после назначения препарата [123].

По данным исследований отечественных авторов, у всех умерших на догоспитальном этапе от острого отравления клозапином отмечаются неспецифические изменения различной степени выраженности, большинство из которых относят к признакам быстро наступившей смерти по асфиктическому типу [26, 27]. Данные признаки подробно описаны в литературе и встречаются не только при отравлениях широким кругом веществ, но и при механической асфиксии, черепно-мозговой травме, скоропостижной смерти от заболеваний [100]. Среди внешних признаков выделяют обильные, разлитые, интенсивно окрашенные синюшные трупные пятна, иногда в сочетании с мелкоочечными кровоизлияниями; бледность кожных покровов в сочетании с цианозом лица и шеи; расширение, полнокровие сосудов оболочек глаз, субконъюнктивальные экхимозы [94, 99, 103]. К внутренним признакам относятся: жидкое состояние крови; венозное полнокровие внутренних органов; переполнение кровью правых отделов сердца в сравнении с левыми; отёк ткани внутренних органов и их оболочек; очаговые кровоизлияния в тканях внутренних органов и под их оболочками; очаги эмфиземы и ателектазов в лёгких [94, 99, 103]. Отмечаются расстройства микрогемодикуляции (полнокровие и расширение капилляров, венул и мелких вен, часто с парезом сосудистых стенок), реологические нарушения (агрегация форменных элементов, в некоторых случаях с образованием «монетных столбиков» и развитием сладж-синдрома). Повышение сосудистой проницаемости имеет значение в формировании периваскулярных геморрагий в различных органах и тканях [103].

И. Н. Богомоллова и Д. В. Богомоллов, выделяя типы танатогенеза при отравлениях психофармакологическими средствами, считают более характерным для клозапина мозговой тип [9]. Они наблюдали острые ишемические изменения многих нейронов, а также набухание и кариолиз некоторых из них в ткани ствола головного мозга. В коре дистрофические изменения были выражены меньше, а в подкорковых ядрах — сильнее. При сочетанном отравлении

клозапином и этанолом картина была сходной, но наблюдалось более выраженное полнокровие мозга и более тяжёлые изменения нейронов [9].

У большинства погибших от острого отравления наблюдались изменения в печени и поджелудочной железе [26, 27]. Масса печени была увеличена, на разрезах ткань бледная, с желтоватым оттенком и сальным блеском, с участками неравномерного кровенаполнения, стёртым рисунком. При гистологическом исследовании обнаруживалась центрлобулярная, субтотальная или тотальная жировая дистрофия гепатоцитов, которая часто сочеталась с формированием жировых кист и нарушением архитектоники печени (сближением триад, нарушением дольково-трабекулярного строения). У всех погибших на догоспитальном этапе обнаруживалась мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, в то время как у умерших в стационаре преобладала крупнокапельная в сочетании с мелкокапельной [26, 27]. Известно, что мелкокапельная жировая дистрофия развивается при поражении митохондрий с разрушением митохондриальной ДНК гепатоцитов и более интенсивным синтезом липидов в гепатоцитах [26]. Иногда отмечалось сочетание дистрофии с воспалительным процессом. В ряде случаев наблюдали признаки внутриклеточного холестаза, коагуляционные (по типу апоптоза) зональные некрозы гепатоцитов [107]. Морфологическая картина стеатоза и стеатогепатита при отрицании злоупотребления алкоголем, исключении признаков инфицирования вирусным гепатитом аналогична стеатозу и стеатогепатиту алкогольной этиологии. Изменения печени в этих случаях можно квалифицировать как неалкогольный стеатоз и неалкогольный стеатогепатит [25, 27]. Возможно, что при стеатозах и стеатогепатитах алкогольной и неалкогольной этиологии воздействуют одни и те же механизмы повреждения печени с деструкцией митохондрий [26].

В поджелудочной железе выявляли мелкие очаги жировых некрозов в сочетании с фиброзом и липоматозом; сообщается о случае тотального жирового панкреонекроза с распространением жировых некрозов на забрюшинную клетчатку и паранефрий [26, 27].

Пневмонии, явившиеся причиной смерти, как правило, были сливные, двусторонние, с абсцедированием, носили тотальный и субтотальный характер. При бактериоскопическом исследовании выявлялась полиморфная микрофлора [27]. Во многих случаях отмечался трахеобронхит, причём при неосложнённом течении отравления преобладала катаральная форма, при развитии пневмонии чаще определялась эрозивная форма поражения трахеобронхиального дерева уже в первые сутки отравления [24, 25]. Тромбоэмболия лёгочной артерии (второе после пневмонии наиболее частое смертельное осложнение) каких-либо специфических морфологических особенностей у пациентов с отравлением клозапином не имела.

Таким образом, морфологические критерии при острых смертельных отравлениях клозапином неспецифичны и должны рассматриваться в комплексе с результатами дополнительных средств лабораторной диагностики и с учётом условий и обстоятельств наступления смерти.

1.2.4. Судебно-химическое исследование биосред трупов при отравлениях клозапином

Судебно-химическое исследование биологического материала представляет собой сложную аналитическую задачу в связи с тем, что необходимо изолирование небольшого количества вещества, введённого в организм, из относительного большого объёма представленного объекта [89].

В нашей стране клозапин обратил на себя внимание судебно-медицинских экспертов-химиков в 80-е годы прошлого века. В 1986 г. отечественные исследователи И. С. Козлова с соавт. произвели качественное определение клозапина во внутренних органах трупа методами цветных реакций, тонкослойной хроматографии и УФ-спектрофотометрии [41]. Спустя год с помощью метода ИК-спектрофотометрии обнаружили клозапин в биологическом материале В. И. Невинчаный и Е. Н. Вольграм [59]. Количественное определение вещества в биологическом материале было произведено В. А. Гончаренко с соавт. в 1994 г. [17].

В дальнейшем методики судебно-химической идентификации клозапина совершенствовались, были предложены новые способы определения токсиканта. А. Б. Меленьтьев, И. В. Курочкина в 1999 г. обнаружили вещество в крови и моче методом газовой хроматографии — масс-спектрометрии в виде трифторуксусного производного с пределом обнаружения в крови 25 нг/мл (0,025 мкг/мл), в моче — 30 нг/мл (0,03 мкг/мл) [53]. В 2004 г. П. Ю. Лукьянчиков применил метод газожидкостной хроматографии при химическом анализе клозапина (чувствительность метода составила 0,1 мг/мл) [48].

Н. А. Горбачёва с соавт. в 2006 г. идентифицировали и количественно определили содержание клозапина в гнилостно-изменённых тканях эксгумированных трупов методом хромато-масс-спектрометрии. Полученные данные свидетельствуют о сохранении вещества в трупном материале в течение примерно 1,5 месяцев [18]. При хранении биоматериала при температуре 4 °С клозапин определялся в крови и моче через 3 месяца [89].

О. И. Соколова и соавт. при определении клозапина в биологическом материале методами УФ-спектрофотометрии, газовой хроматографии использовали масс-селективный детектор в системе селективного ионного мониторинга (данная методика исследования повышает уровень обнаружения при незначительных (следовых) концентрациях вещества) [90].

В зарубежной литературе наряду с наличием работ по описанию методик качественного и количественного определения клозапина [141, 147, 152, 154, 174, 210, 223, 224, 226, 228, 229] имеются данные о способах обнаружения метаболитов, в частности, норклозапина и клозапин-N-оксида [150, 230].

В 2007 г. О. И. Соколова провела комплексное исследование, в ходе которого были разработаны новые и усовершенствованы имеющиеся методики обнаружения и количественного определения клозапина, выделенного из биологических объектов, на основе тонкослойной, газожидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [89]. Установлено, что при использовании метода тонкослойной хроматографии наиболее чувствительными детекторами являются пары йода и йодсодержащие детекторы, чувствитель-

ность определения находится в пределах 0,1–2 мкг. Оптимальные условия определения вещества методом ВЭЖХ выбраны при изократическом хроматографировании стандарта и исследуемых извлечений в следующих условиях: элюент — метанол: фосфатный буфер с pH 3 (80:20), температура колонки 35°C, элюирование со скоростью 100 мкл/мин. Выявлено, что для анализа клозапина возможно использование ИК-спектрофотометрии при наличии двух условий: достаточно высокой степени очистки извлечений из биологического материала и содержания вещества в объекте не менее 50 мг% (500 мкг/мл). В методиках по изолированию клозапина из биологического материала рекомендовано использовать по 25 г (мл) объекта. Определены необходимые объём и полнота судебно-химического исследования для составления заключения об обнаружении клозапина [89].

Таким образом, в настоящее время существуют высокочувствительные методы обнаружения клозапина в биологическом материале, позволяющие определить даже следовые количества вещества и его метаболитов. На современном этапе развития науки судебно-медицинскому эксперту следует анализировать результаты судебно-химического исследования, в каждом конкретном случае подходить критически и оценивая, наступила ли смерть от отравления или имеет другую причину. Ведь обнаружение в тканях токсиканта не всегда тождественно смерти от отравления им и может свидетельствовать лишь об употреблении данного вещества незадолго до смерти, например, в терапевтических целях. В настоящее время «золотым стандартом» судебно-медицинской диагностики отравлений считается количественное обнаружение токсичного вещества в крови и интерпретация полученных данных с учётом условий и обстоятельств наступления смерти, комплекса обнаруженных морфологических изменений в трупe, с использованием справочных материалов о смертельных концентрациях веществ, с проведением дифференциальной диагностики с другими возможными причинами смерти [102]. Не стоит чрезмерно «увлекаться» табличными данными; они являются важным ориентиром в диагностике, но полагаться только на них нельзя [138]. Следует учитывать такие факторы, как про-

должительность жизни пациентов с момента приёма токсиканта, наличие других препаратов в крови, наличие травм и сопутствующих заболеваний, посмертные изменения крови [138].

В настоящее время не вызывает сомнений, что количественное содержание токсиканта в крови погибших даёт истинное представление о тяжести химической травмы [21]. Следует подчеркнуть, что для клозапина характерна близость терапевтических и токсических концентраций, при этом большое значение имеют индивидуальный ответ организма на поступление вещества, а также предшествующий приём препарата с лечебной целью [25, 89]. Согласно данным литературы, смертельная концентрация клозапина в крови составляет 1,3 мг% (13 мкг/мл, 13 мг/л), в печени — 2 мг%, в почках — 2,5 мг% [97]. По данным Международной Ассоциации судебных токсикологов, токсические концентрации для клозапина — 0,8–1,3 мг/л [222]. Согласно данным R. C. Baselt, разброс посмертно измеренных концентраций в крови 3 погибших от отравления клозапином составил 1,6–7,1 мг/л, в печени — 19–82 мг/кг; в желудке — 1,1–54 мг/кг [116]. K. Worm приводит следующие концентрации (также трое погибших): в крови клозапина 3,6; 2,6 и 13 мкг/г, в печени 28; 19 и 85 мкг/г [226]. В одном из последних зарубежных исследований [216] указано, что терапевтической концентрацией клозапина в плазме крови является 0,35–0,6 мг/л, токсической — 0,6–1,0 мг/л, фатальной — свыше 1,2 мг/л; при концентрации более 1,0 мг/л возможно развитие коматозного состояния.

Указанные диапазоны концентраций пересекаются, а в большинстве источников противоречат друг другу. Объясняется это, с одной стороны, близостью терапевтических и токсических концентраций клозапина; с другой стороны, ни одно из исследований не отвечает современным требованиям доказательной медицины, так как в них нет чёткого и научно обоснованного доказательства того, что во всех случаях речь идёт именно о смертельном отравлении. Кроме того, во многих исследованиях концентрация указывается в миллиграмм-процентах (мг%), а это внесистемная единица, которая не входит в Международную систему единиц (СИ). Это обстоятельство затрудняет интерпрета-

цию полученных результатов судмедэкспертами-практиками и не позволяет им проводить сопоставления полученных данных с мировыми образцами справочной токсикологической информации. Миллиграмм-проценты — это количество миллиграммов (мг) искомого вещества, содержащееся в 100 мл исследуемого раствора или в 100 г исследуемого вещества [54]. В России действует ГОСТ 8.417–2002, предписывающий обязательное использование единиц СИ как в повседневной жизни, так и в науке и технике. Единицей измерения концентрации, разрешённой к применению наряду с единицами системы СИ, является мг/л ($1 \text{ мг}\% = 10 \text{ мкг/мл} = 10 \text{ мг/л}$).

Нам встретилось только одно современное отечественное исследование [25], в котором с позиций доказательной медицины проведено токсикометрическое изучение клинических проявлений и исходов при отравлениях клозапином. В нём на конкретных клинических примерах показано, что пороговой концентрацией клозапина в крови является $0,12 \pm 0,06 \text{ мкг/мл}$ (мг/л), критической — $1,01 \pm 0,2 \text{ мкг/мл}$ (мг/л), смертельной — $3,5 \pm 1,5 \text{ мкг/мл}$ (мг/л) [25]. Согласно современным требованиям, именно такая интерпретация токсикологических данных в отношении отравлений клозапином, по нашему мнению, является наиболее верной и аргументированной.

Не следует использовать для анализа и составления выводов об истинной причине смерти количественные показатели содержания токсиканта в моче. Моча используется главным образом для обнаружения и идентификации токсического вещества, а также вкупе с другими токсикологическими данными позволяет судить о наличии и выраженности фазы элиминации [39, 94, 138]. При наличии связи между степенью выраженности клинических симптомов и концентрацией клозапина в крови исследователи не отмечают такой связи в отношении содержания токсиканта в моче либо находят её небольшой [138]. Например, Д. Г. Слюндин и соавт. не выявили корреляции между степенью нарушения сознания и уровнем клозапина в моче [85]. Корреляция между содержанием вещества в крови и моче также небольшая, исключения допускают в отношении единичных веществ [138]. Слишком много факторов влияют на

концентрацию вещества в моче, такие как употребление жидкости, скорость метаболизма, клубочковый клиренс, водородный показатель (рН) мочи и др. [138].

Другой биологической жидкостью, свидетельствующей о выделении препарата, служит жёлчь. Обычно жёлчь используется для определения опиатов, в частности, морфина [138]. Исследователями было отмечено, что клозапин накапливается в жёлчи в более высоких концентрациях, чем в крови. Так, К. Yun при изучении распределения клозапина в организме кроликов отметил, что концентрация вещества в крови была $19,4 \pm 6,9$ мкг/мл, а в жёлчи — $75,9 \pm 12,5$ мкг/мл [228]. При исследовании трупа 15-летней девочки, погибшей от отравления клозапином, в крови было найдено 8,8 мг/л клозапина и 0,5 мг/л N-дезметилклозапина, а в жёлчи — 1844 мг/л клозапина и 75 мг/л N-дезметилклозапина [174].

Обнаружение вещества в желудке, как правило, свидетельствует о пероральном пути его введения, относительно недавнем приёме и неполном всасывании. Иногда встречаются не успевшие раствориться лекарственные средства — капсулы, таблетки, которые могут быть полезны для идентификации [138]. Случается, их обнаруживают через продолжительное время после приёма препарата. Так, М. Т. Ку сообщает об интересных находках в желудке — лекарственных безоарах: конгломератах нерастворившихся таблеток или капсул, сформировавших сплошную желатиновую массу [181]. Такие необычные образования встречаются у пожилых людей или у лиц со сниженной моторикой желудка [138].

Большое количество препарата в желудочном содержимом относительно предписанной пациенту дозы, при наличии соответствующих токсикологических находок в крови и внутренних органах, характерно для пероральной передозировки [138]. Количество препарата в желудке, эквивалентное пяти или более единицам дозировки, предполагает преднамеренное, скорее всего суицидальное употребление, а не случайную передозировку [138]. Низкое количество вещества в желудочном содержимом не исключает возможности передо-

зировки — может быть, прошло много времени после его приёма или имела место обильная рвота [138].

Согласно приказу МЗ РФ № 346н, в нашей стране на судебно-химическое исследование при подозрении на отравление ядовитым веществом направляют кровь, мочу, содержимое желудка, одну треть печени, жёлчь и одну почку [72]. В обзорной работе S. V. Karch указано, что, помимо жидких сред организма и желудочного содержимого, обычно подвергаются исследованию печень, почка, мозг, лёгкое, селезёнка [138]. Большее количество данных собрано в отношении печени и почки, в меньшей степени это касается мозга, лёгкого и других органов и тканей [116]. Наиболее часто пытаются проводить параллели между содержанием токсиканта в крови и печени. Так, в тех случаях, когда концентрация вещества в крови высока и отношение концентрации в печени к таковой в крови больше 10, высока вероятность фатальной интоксикации, если нет другой очевидной причины смерти. Если это отношение меньше 10, даже с наличием высокой концентрации вещества в крови из сердца, можно предположить, что имеет место посмертное перераспределение вещества в трупe [138].

Если у погибшего обнаружена эпи-, субдуральная гематома, субарахноидальное кровоизлияние, то такая кровь также может быть собрана и отправлена на судебно-химическое исследование [138]. S. V. Karch называет эти материалы потенциальными «капсулами времени», которые способны отразить концентрацию вещества ближе ко времени формирования гематомы. Многие лаборатории обычно определяют в этих образцах содержание этилового спирта, по требованию выполняя исследования и в отношении других веществ [138].

В отдельных случаях объектом судебно-химического исследования может служить стекловидное тело. У взрослого можно забрать 2–3 мл содержимого из каждого глазного яблока [138].

Забор материала от гнилостно изменённых и скелетированных трупов имеет свои особенности. Скелетные мышцы лучше сохраняются по отношению к другим тканям и могут быть исследованы. Если трупом питаются личинки мух, они также могут быть изъяты, причём рекомендуют их замораживать и

направлять на исследование как можно быстрее после сбора. Препараты элиминируются из организма личинок, демонстрируя резкое падение концентрации уже спустя день после удаления их от источника пищи, и даже при их охлаждении выделение продолжается [214]. Костный мозг, волосы скелетированного трупа могут послужить образцами для качественного определения вещества. При эксгумации на исследование направляют образцы почвы, пепел кремированного трупа [70, 138]. Информация, полученная при исследовании этих объектов и гнилостно изменённого материала, может сориентировать эксперта в отношении употребления вещества при жизни [138]. На судебно-химическое исследование направляются также найденные возле погибшего, в карманах его одежды, у подозреваемых таблетки, подозрительные жидкости, ёмкости с остатками подозрительного содержимого на дне [63, 70, 138]. Это особенно важно в случаях преднамеренных — суицидальных и криминальных отравлений.

Сотрудников правоохранительных органов часто интересует вопрос о дозе препарата, количестве принятых таблеток и проч. Но многообразные превращения токсиканта в организме, неравномерное его распределение по органам, посмертное изменение содержания вещества, — всё это делает задачу точного подсчёта принятой дозы едва ли выполнимой [138]. На сегодняшний день такой подсчёт можно осуществлять лишь приблизительно.

Одна из попыток вычислить общее содержание лекарственного средства в организме была предпринята британским токсикологом Н. Strippen [114]. Он измерял концентрацию вещества в основных органах, в скелетной мышце и затем, учитывая массу органов, стремился дать оценку общему содержанию препарата. В некоторых случаях он получал цифры, хорошо коррелировавшие с известными данными (например, предписанной пациенту дозировкой препарата) [114]. Однако большинство органов не являются гомогенными, а процессы посмертного перераспределения (см. далее) приводят к неодинаковой концентрации в пределах органа, поэтому получить среднюю концентрацию вещества трудно, не проанализировав весь орган. Несложно узнать массу таких органов,

как сердце, лёгкие, печень, почки и мозг, но трудно оценить точную массу ткани, в которой находится значительная часть препарата — скелетных мышц. И даже если рассчитать массу скелетных мышц по таблицам, учитывая рост и вес человека, нет гарантии, что концентрация лекарственного средства из одного-двух участков отражает таковую во всех остальных мышцах [138]. Ещё следует учитывать, что при регулярном приёме препарата с большим объёмом распределения и длительным периодом полураспада эквивалент нескольких суточных доз будет постоянно находиться в организме, не вызывая отравления [138].

1.2.5. Посмертное перераспределение клоzapина

Под **посмертным перераспределением** токсических веществ в организме (ППР) понимают процессы перемещения различных веществ между тканями, органами и жидкостями организма, имеющие место после смерти. На данный феномен одними из первых обратили внимание D. W. Holt и J. G. Benstead в 1975 г. [168]. Они отметили, что три образца крови, взятых посмертно из различных участков одного и того же организма, содержали различные концентрации дигоксина, и предположили, что лекарственное средство перераспределилось в организме после смерти. Термин «посмертное перераспределение» был использован G. Cogen и S. M. MacLeod в 1985 г. в статье, посвящённой изменениям концентрации дигоксина после смерти [178].

За прошедшие после исследований D. W. Holt и J. G. Benstead 35 лет определён широкий диапазон трудностей в интерпретации посмертных концентраций, и феномен ППР полностью оправдал своё описание как «ночной кошмар токсиколога» [202]. Справочные данные о пороговых, критических и смертельных концентрациях веществ в крови, используемые экспертами в повседневной работе, рассчитаны, как правило, по плазме крови живых людей, а в судебно-медицинской практике эксперт имеет дело с образцами цельной крови трупа, подвергшейся посмертным изменениям [179]. Без учёта данных о ППР возможны серьёзные экспертные ошибки, когда посмертное повышение концентрации вещества в крови (например, путём диффузии из желудка) до уровня

критической или смертельной будет расцениваться экспертом как смертельное отравление [132, 146].

В общих чертах можно выделить три группы посмертных процессов, которые на протяжении периода от момента смерти до аутопсии могут повлиять на содержание вещества в крови, на что указывал ещё J. M. Rouzioux в 1980 г. [212] и в последующем подтверждали и уточняли другие авторы [146, 167, 179, 198]. Во-первых, структура токсиканта может оставаться неизменной, а его перераспределение — результат пассивного транспорта через барьеры, которые при жизни поддерживают градиент концентрации, целостность их потеряна после смерти. Это приводит к распространению вещества из кишечника, мочевого пузыря, лёгких и других органов в окружающие ткани и кровеносные сосуды. Также содержание токсиканта может измениться за счёт его испарения или поступления из внешней среды. Во-вторых, изменение вещества может быть результатом физико-химических превращений в посмертной среде, например, изменения рН крови и, как следствие, состояния ионизации вещества. И наконец, само вещество может подвергнуться химическому превращению.

Основным механизмом ППР, согласно данным обзорных работ, считается именно пассивная диффузия токсиканта по градиенту концентрации из мест с большим его содержанием в места с меньшим [146, 179, 202]. В классической фармакокинетике важное значение имеет факт однородного или неоднородного распределения вещества в организме. Например, гепарин после поступления в кровотоки остаётся в крови. В отличие от этого практически всё количество таких лекарственных средств, как амиодарон и хлорохин, находится вне кровотока. В случаях, когда при жизни распределение неоднородное, после смерти оно становится более однородным по причине диффузии, и концентрации в различных тканях будут искажены [146]. В связи с этим высокий объём распределения вещества (по данным литературы — более 3 л/кг), при котором подразумевается, что вещество в значительной степени локализуется вне кровотока, был предложен как маркёр потенциального посмертного перераспределения [227].

Поскольку многие вещества избирательно накапливаются в тех или иных органах, концентрация зависит от участка забора образца. Например, дигоксин избирательно распределяется в сердечной мышце. После смерти концентрация лекарственного средства в крови из сердца существенно выше, чем в крови из бедренной вены, по-видимому, из-за перераспределения его из сердечной мышцы в кровь сердца [168].

Следует учитывать перераспределение препаратов от лёгких, которые являются резервуаром некоторых липофильных веществ, таких, как амитриптилин, хлорпромазин и метадон. Перемещение их из лёгких в левый желудочек и аорту довольно быстрое, в результате наблюдается значительное повышение их концентраций в образцах из указанных мест [118].

В литературе имеется собирательный «портрет» веществ, которые будут в наибольшей степени подвержены ППР — липофильны, являются слабыми основаниями, имеют относительно большой объём распределения [198, 227].

С наступлением смерти прекращаются процессы активного транспорта в ЖКТ, и степень распространения вещества зависит от проницаемости стенки желудка, кишки, которая увеличивается после смерти, и вещества пассивно диффундируют в окружающие ткани и кровеносные сосуды. Такая диффузия через ранее непроницаемые барьеры наиболее характерна для небольших неполярных молекул [146]. С помощью подобного механизма лекарственное вещество, уже выделенное из кровотока в мочу, может распространиться из мочевого пузыря в кровь бедренной вены [193].

Некоторые исследователи изучали феномен ППР путём постановки экспериментов на животных. Эти исследования были показательны, однако экстраполяция полученных данных на людей затруднительна. Животным вводили значительные дозы препаратов и проводили предсмертные и посмертные измерения. При этом установлено, что концентрации изменяются в зависимости от участка взятия образца и от времени изъятия. Такие исследования проведены для клозапина [149], циталопрама [183, 184], «экстази» [135, 136], флуоксетина [201], морфина [133, 215], парацетамола [157, 187], амитриптилина [165, 166].

Проведена серия экспериментов на трупах людей [203, 204, 205]: вещества, изначально отсутствовавшие в организме (в частности, этанол), вводились посмертно в желудок и затем через определённые промежутки времени измерялась их концентрация в органах. Выявлено нарастание содержания веществ: наибольшее количество в перикардальной жидкости, далее (в порядке убывания) — в левой лёгочной вене, аорте, левых отделах сердца, лёгочной артерии, верхней полой вене, нижней полой вене, правых отделах сердца, правой лёгочной вене; самая низкая концентрация была в бедренной вене. Степень диффузии была прямо пропорциональна концентрации веществ. Процесс перераспределения замедлялся при температуре 4°C [204].

Относительно сходные данные были получены другими авторами в подобном эксперименте в отношении амитриптилина, парацетамола и карбоната лития при посмертном введении их в желудок [205]. Все исследователи рекомендуют использовать в качестве образца для получения крови бедренную вену как наименее подверженную посмертным изменениям [203, 204, 205]. Для количественного анализа рекомендуют брать примерно 5 мл [179].

Скелетная мышца конечности, в частности, мышца бедра, потенциально является одним из самых полезных и многообещающих мест забора материала для анализа. Она является относительно гомогенной по структуре, практически всегда доступна, менее подвержена ППР. Немногочисленные в настоящее время исследования показали, что концентрации лекарственных средств практически отражали таковые в крови, за исключением случаев очень быстрой смерти, когда в ткани мышцы они были меньше [155]. На исследование забирают именно мышцу конечности, потому что концентрация вещества, к примеру, в мышце брюшной стенки увеличивается со временем по причине распределения из подлежащих органов [124, 146].

Кроме бедренной вены, для взятия образца могут быть использованы подвздошная, подключичная и другие [138]. Венам ног отдаётся предпочтение, потому что анатомически они содержат большее количество клапанов, препятствующих перемещению в них крови из других мест [155]. По мнению

S. В. Karch, если бедренная вена не повреждена, не лигирована и исследователь берёт много крови (50 мл и более), часть этого образца будет нести в себе кровь из нижней полой вены (а следовательно, подвергшуюся ППР со стороны печени и других органов) [138]. Если есть возможность, заключает S. В. Karch, лучше брать несколько образцов крови из разных мест — аналитическая ценность одного образца ограничена [138]. За счёт посмертного распространения из печени и желудка может быть искажена концентрация вещества и в жёлчи [138].

Следует помнить, что при жизни человека та часть вещества, которая находится в ЖКТ и моче, не является фармакологически активной, и если лекарственное средство распространилось посмертно из мочи или кишечника в кровь, посмертные образцы будут нести неверную информацию о количестве фармакологически активного вещества [146]. Приём препаратов незадолго до смерти приводит к посмертному распространению невсосавшегося количества веществ из желудка в окружающие органы и сосуды. Однако обнаружение вещества в желудке — не безусловное свидетельство недавнего его приёма. Согласно данным S. В. Karch, низкие концентрации препарата в желудочном содержимом и обнаружение в нём метаболитов лекарственного средства могут представлять собой результат посмертной пассивной диффузии из крови «назад» в содержимое желудка [138].

Физико-химические свойства препаратов, определяющие их распределение, не будут оставаться постоянными после смерти. Влияние изменений рН на состояние ионизации вещества может быть оценено по константе ионизации (pK_a). Величина pK_a — это тот показатель рН, при котором диссоциирует 50 % молекул вещества, то есть половина (1/2) молекул вещества ионизирована [88]. При закислении посмертной среды будет увеличиваться степень ионизации вещества [146].

Важным фактором является количество лекарственного препарата, связанного с белками в циркулирующей крови. Связанные с белками молекулы представляют собой резервуар не активных, но циркулирующих в крови ве-

ществ. Распределение белков между циркулирующей кровью и интерстициальной жидкостью зависит от состояния полупроницаемых мембран. Изменения мембранной проницаемости после смерти способствуют перемещению из кровотока белков, уменьшая концентрацию в крови связанного с ним лекарственного средства [146]. Некоторое количество вещества освобождается от связи с белками за счёт изменения конформации белков при быстром падении рН крови после смерти [138].

Пассивное перемещение вещества от его резервуаров начинается в течение часа после смерти [138]. Позже к нему присоединяются другие механизмы посмертного изменения концентрации вещества в трупе, в том числе аутолитические и гнилостные процессы. Широко известен механизм посмертного образования этанола в организме из углеводов в результате жизнедеятельности определённых микроорганизмов [200]. Таким путём может образоваться значительное количество этанола, и в подозрительных случаях рекомендуют анализировать образцы мочи и стекловидного тела [138, 179].

Стекловидное тело — ценный объект для посмертного токсикологического анализа, это изолированный, стерильный отдел, в меньшей степени подверженный гниению, с концентрацией, которая становится близкой к таковой в крови с некоторой задержкой [218]. Однако его использование в экспертной практике ограничено маленьким объёмом; кроме того, соотношение концентраций между кровью и стекловидным телом изучено лишь в отношении некоторых веществ (этанол, морфин, барбитураты и др.) [129, 138, 179, 187, 231]. Относительно же других препаратов описаны общие закономерности: для веществ, которые при физиологическом рН имеют тенденцию быть гидрофильными, концентрация в стекловидном теле ближе к таковой в крови; для липофильных или имеющих высокую степень связи с белками концентрация ниже в сравнении с кровью [138]. Небольшая степень ППР может быть и в стекловидное тело от мозга [189].

Существующие проблемы интерпретации токсикологических данных, в том числе посмертное перераспределение препаратов в крови, развивают мысль

исследователей в направлении поиска новых, порой «экзотических» для судебной медицины мест забора материала. Так, цереброспинальная жидкость является потенциально полезным материалом. Ограничения её использования — в более сложной технике изъятия по сравнению с кровью; кроме того, недостаточна научная база, накоплено мало опыта в отношении судебно-химического исследования ликвора [138]. Последнее верно и в отношении костного мозга, который также является потенциальным «кандидатом» для дальнейшего изучения, но пока используется редко и в основном в случаях выраженного разложения трупа [138].

В отечественной литературе, в том числе давних и хорошо известных источниках [70, 79], имеются рекомендации относительно забора крови из синусов твёрдой мозговой оболочки. Однако в доступной нам литературе не встретилось данных относительно степени выраженности ППР в этой области.

Головной мозг является ценным образцом, тем более он относительно изолирован, отдалён от желудка, и, как ожидается, будет в меньшей степени подвержен ППР. Липофильные вещества имеют тенденцию накапливаться в мозге [138]. Однако, хотя данные о содержании веществ в ткани мозга присутствуют в литературе, они представлены описанием отдельных случаев, в которых редко указан анатомический отдел изъятия материала. Между тем известно, что концентрации многих препаратов в мозге значительно варьируют от области к области, в некоторых различаясь почти в 2 раза [171, 202].

Концентрация лекарственного средства может увеличиться из-за посмертного гидролиза его метаболитов [217, 218].

Другие возможные причины ППР — посмертные попытки реанимации, что, вероятно, может вызвать перемещение крови из сердца к периферии [179]. S. V. Karch считает, что образец так называемой «сердечной» крови может содержать кровь, после смерти перемещённую из лёгочных вен и артерий (и следовательно, от лёгких), из нижней полой вены (и следовательно, от печени), из аорты и подключичных вен [138].

В отношении перемещения крови в трупe интересны эксперименты Ю. А. Медведева на кошках и крысах, когда при жизни в их сосудистую систему вводили радиоактивное вещество и через различные временные интервалы после смерти производилась наружная радиометрия [52]. Автор считает, что в замкнутой (герметичной) системе трубок и трубочек (капилляров), на долю которых приходится большая часть кровеносного русла, значительных перемещений крови в мёртвом теле не происходит, большая её часть остаётся на месте. Трупные пятна и гипостазы не являются «отстойниками» для всей или большей части крови. Это явления регионарного характера. Если бы они вбирали в себя значительное количество крови, то на секции мы имели бы дело с обескровленными органами. Однако этому препятствует, по-видимому, малая величина гидростатического давления крови (особенно при горизонтальном положении тела), относительное постоянство суммарной ёмкости и формы сосудистого ложа всего тела и отдельных органов, значительная разобщённость регионарных объёмов крови в органах и посмертное свёртывание крови [52]. И так, как бы резко ни были выражены трупные пятна и гипостазы, их влияние на распределение крови в целом незначительно, это событие местного значения [52].

Данные о посмертном перераспределении клозапина. Объём распределения клозапина, как было указано в разделе 1.1, составляет 2–9 л/кг [89, 116, 120], то есть препарат можно считать потенциально подверженным ППР. И мы находим подтверждение этому в отдельных публикациях [146, 149, 150, 175, 190, 221], однако данный вопрос изучен недостаточно.

Одним из первых пример возможного ППР клозапина привёл R. M. Kerswill, описывая случай, в котором резко повышенная концентрация вещества в образце крови из сердца могла быть принята за смертельное отравление, тогда как прочие данные не подтверждали это [175]. R. J. Flanagan (2003) в эксперименте на домашних свиньях выявил посмертное повышение клозапина в крови (в «центральной» вене повышение было выражено в большей степени, чем в «периферической») [149]. По данным того же автора (2005), содержание норклозапина и клозапина в посмертных пробах лю-

дей было выше по сравнению с прижизненными (проводилось сравнение прижизненных проб, взятых с целью контроля лейкоцитов у принимающих клозапин постоянно в терапевтических целях, и посмертных проб тех же лиц) [150].

J. E. Meeker с соавт. описали смертельный случай отравления 25-летнего мужчины после перорального приёма 2 г клозапина, концентрации которого в прижизненной и посмертной пробах цельной крови составили 1,94 и 5,81 мкг/мл соответственно [190].

В работе R. E. Ferner приводится отношение концентрации клозапина в крови из «центральных» сосудов к концентрации в крови из периферических вен, данный показатель составляет 2,8 [146].

РЕЗЮМЕ

В течение последнего десятилетия выявлен значительный рост количества острых отравлений атипичным антипсихотическим препаратом клозапином, особенности клинической картины при интоксикации (беспомощность пострадавшего) обусловили частое использование препарата в преступных целях. В Москве клозапин занимал первое место среди всех причин криминальных отравлений. Среди погибших преобладали мужчины трудоспособного возраста; смерть лиц, в организме которых был обнаружен клозапин, часто наступала в условиях неочевидности.

Морфологические изменения при острых смертельных отравлениях клозапином имели преимущественно неспецифический характер и были представлены дисциркуляторными расстройствами и дистрофическими изменениями паренхиматозных органов. При длительном употреблении препарата с терапевтической целью у некоторых пациентов развивался миокардит, который у отдельных лиц являлся причиной смерти. При лечении клозапином было отмечено удлинение интервала QT на ЭКГ, что свидетельствует о наличии риска возникновения фатальных аритмий и угрозе наступления внезапной смерти.

В настоящее время существуют высокочувствительные методы обнаружения клозапина в биоматериале, позволяющие определить следовые количе-

ства вещества и его метаболитов. При подозрении на смертельное отравление клозапином судебно-медицинский эксперт должен помнить, что обнаружение токсиканта в тканях погибшего не всегда тождественно смерти от отравления им и может свидетельствовать лишь об употреблении вещества незадолго до смерти. Истинное представление о тяжести химической травмы даёт лишь количественное содержание токсиканта в крови погибших. Многочисленные исследователи приходят к единому выводу: наилучшим объектом для определения концентрации вещества является кровь из бедренной вены, которая в меньшей степени, чем прочие объекты, подвержена посмертным изменениям.

При токсикометрии клинических проявлений в случаях отравлений клозапином выявлено, что пороговой концентрацией клозапина в крови является $0,12 \pm 0,06$ мг/л, критической — $1,01 \pm 0,2$ мг/л, смертельной — $3,5 \pm 1,5$ мг/л. Результат судебно-химического исследования в каждом случае следует оценивать критически, сопоставляя его с морфологической картиной, обнаруженными фоновыми и сопутствующими заболеваниями, определяя характер взаимодействия препарата с другими выявленными веществами. Без проведения такого комплексного анализа невозможна современная судебно-медицинская диагностика острых смертельных отравлений клозапином.

ГЛАВА 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

Настоящее исследование выполнялось на кафедре судебной медицины ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова в период с 2011 по 2014 гг. Исследование является ретроспективным, оно проводилось путём изучения медицинской документации ГБУЗ Бюро судебно-медицинской экспертизы Москвы и НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Нами было сформировано несколько выборок.

1. Первичные судебно-медицинские исследования и экспертизы

На этапе эпидемиологического исследования нами было проанализировано 393 документа («Заключения эксперта» и «Акта судебно-медицинского исследования трупа») за период с 2007 г. по I квартал 2012 г. В каждом случае имелись данные об обнаружении клозапина в биоматериале; в последующем из них было выбрано 215 случаев (54,7 %), которые составили основную выборку. Критерием включения случая в основную выборку было наличие количественного результата судебно-химического исследования крови на клозапин; единичные случаи были исключены из-за неполного предоставления данных. Все случаи основной выборки были разделены на 5 групп по концентрации клозапина в крови (табл. 2.1). При этом мы ориентировались на результаты токсикометрии клинических проявлений, представленные в работе Т. В. Ермохиной [25]; в классификацию автора мы внесли изменения: диапазон концентраций от пороговых до смертельных разделили на две группы по значению 0,6 мг/л — по уровню концентрации, который представлен в зарубежной литературе как граница разделения токсической концентрации от нетоксической [216]. В качестве единицы измерения концентрации мы использовали мг/л как единицу, разрешённую к применению совместно с единицами системы СИ.

**Деление на группы случаев основной выборки (2007 – I кв. 2012 гг.)
в зависимости от концентрации клозапина в крови**

№ группы	Диапазон концентраций, мг/л	Кол-во случаев
Группа 1	Смертельные (от 2,0 и выше — 14 случаев) и критические (от 0,6 до 1,9 — 19 случаев)	33
Группа 2	Токсические концентрации от пороговых до критических (от 0,19 до 0,59)	40
Группа 3	Пороговые (от 0,06 до 0,18)	45
Группа 4	Ниже пороговых (менее 0,06 — 52 случая) и следовые количества (9 случаев)	61
Группа 5	Клозапин в крови не обнаружен, но найден во внутренних органах	36
Всего		215

Группы 1–5 были сопоставимы по полу и возрасту погибших, бóльшую часть в основной выборке составили мужчины, 187 случаев (87 %), меньшую — женщины (28 человек, 13 %). Распределение погибших по возрасту представлено в таблице 2.2 (за основу взяты данные Международного симпозиума по возрастной периодизации [50]):

- юношеский возраст — 17–21 лет для юношей, для девушек — 16–20;
- молодой возраст — 22–35 лет для мужчин, 21–35 лет для женщин;
- зрелый возраст — 36–59 лет для мужчин, 36–55 лет для женщин;
- пожилой возраст — 60–74 лет для мужчин, 56–74 лет для женщин;
- старческий возраст — 75–90 лет для обоих полов;
- долгожители — 90 лет и старше.

Таблица 2.2

Распределение по возрасту случаев основной выборки

Возраст	Количество случаев в группах и процент в группе					Сумма по группам и % от общего числа случаев
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	
Юношеский	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (2,2%)	2 (3,3%)	3 (8,3%)	7 (3,3%)
Молодой	18 (54,5%)	19 (47,5%)	23 (51,1%)	31 (50,8%)	17 (47,2%)	108 (50,2%)
Зрелый	13 (39,4%)	17 (42,5%)	21 (46,7%)	24 (39,3%)	12 (33,3%)	87 (40,5%)
Пожилой	2 (6,1%)	3 (7,5%)	0 (0%)	4 (6,6%)	4 (11,1%)	13 (6,0%)
Старческий	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Всего	33 (100%)	40 (100%)	45 (100%)	61 (100%)	36 (100%)	215 (100%)

Говоря о сохранности тех или иных признаков с течением времени, мы учитывали промежуток от предполагаемого момента смерти до судебно-медицинского исследования трупа. В основном вскрытия производились в течение 12–48 часов, до развития выраженных гнилостных изменений.

На этапе рассмотрения первичных экспертиз в первую очередь проанализировали случаи со смертельной концентрацией препарата в крови (2 и более мг/л, 14 случаев, 6,5 % от 215). Затем произвели анализ остальных экспертиз, выполнили сравнение описанных выше пяти групп между собой.

2. Комиссионные судебно-медицинские исследования и экспертизы

Произведён анализ 69 документов — «Актов комиссионного судебно-медицинского исследования» и «Заключений эксперта», выполненных за период 2006–2011 гг. Критерием включения случая в исследование было обнаружение клозапина в биосредах трупа. Объектами исследований являлись мужчины (66 человек, 95,7 %); 34 человека (49,3 %) были молодого возраста, 29 (42 %) — зрелого, небольшой процент приходился на лиц юношеского (2,9 %) и пожилого (5,8 %) возраста.

3. Анализ клинического материала

Проанализировано 70 комплектов медицинской документации («Медицинские карты стационарного больного» с результатами лабораторных и функциональных методов исследования). Особое внимание было уделено изучению ЭКГ в сопоставлении с клинической картиной и показателями гемодинамики. Клинический материал был разделён на две группы: 1 (основная) — «острое отравление клозапином», 30 человек; 2 — «контрольная группа», 40 человек.

Критерии включения в группу 1: лица в возрасте от 18 до 60 лет, поступившие в стационар с симптомами острого отравления психотропными препаратами, что впоследствии было подтверждено прижизненным обнаружением клозапина в моче; наличие ЭКГ в «Медицинской карте стационарного больного». Критерии исключения из первой группы: возраст менее 18 и более 60 лет, стойкие нарушения ритма и проводимости (полная АВ-блокада, фибрилляция предсердий), отсутствие достаточного количества отведений с возможностью

дифференцировать зубец *T* (исключались случаи, в которых интервал QT не удавалось измерить в шести и более отведениях).

Критерии включения в контрольную группу: пациенты в возрасте 18–60 лет с травмами нижних конечностей (случаи, при которых, на наш взгляд, мала вероятность возникновения аритмий). Критерии исключения: возраст менее 18 и более 60 лет, наличие травм других областей тела (черепно-мозговая травма, переломы рёбер и др.), наличие диагностированных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В группе пациентов с острым отравлением клозапином преобладали мужчины (19 человек; 63,3 %), что согласуется с нашими судебно-медицинскими данными; лиц женского пола было 11 (36,7 %). В контрольной группе также отмечалось преобладание мужчин (31 человек; 77,5 %), количество женщин составило 9 (22,5 %). В таблице 2.3 представлено распределение пациентов по возрасту.

Таблица 2.3

Распределение по возрасту пациентов из основной и контрольной группы

Возраст	Основная группа (30 случаев)		Контрольная группа (40 случаев)	
	Абс.	%	Абс.	%
Юношеский	1	3,3	6	15,0
Молодой	10	33,3	20	50,0
Зрелый	17	56,7	13	32,5
Пожилый	2	6,7	1	2,5
Старческий	0	0	0	0
Всего	30	100 %	40	100 %

2.2. Методы исследования

В ходе проведения эпидемиологического исследования нами были изучены следующие показатели: распределение количества случаев обнаружения клозапина в биоматериале по годам; распределение некоторых часто обнаруживаемых наркотических и психотропных веществ (морфин, метадон, карбамазепин, фенobarбитал, амитриптилин) по годам и место клозапина в ряду данных веществ; данные о взятии и исследовании биологических объектов — крови, мочи, печени, почки, желудка — на наличие и содержание клозапина (объ-

ект не взят; взят, но не исследован; проведено только качественное обнаружение клозапина в объекте; проведено определение количества клозапина). Для оптимизации и системного подхода в исследовании нами была составлена рабочая таблица, состоящая из 22 показателей, всего было заполнено и проанализировано 6 таких таблиц. Это явилось основанием для разделения материала исследования на пять вышеописанных групп.

Судебно-медицинское исследование производилось экспертами Бюро СМЭ г. Москвы с соблюдением основных правил выполнения данного исследования [70, 72]. На отдельные упущения и недоработки будет указано в главах 3 и 4.

Для учёта признаков нами была составлена «Карта учёта признаков у лиц с подозрением на острое отравление клозапином» (см. приложение А). В ней указывались номера случаев (порядковый, первичного исследования, комиссионной экспертизы), год выполнения исследования, пол, возраст (абсолютные значения и группировка по классификации [50]), далее рассматривался ряд вопросов из сопроводительных документов, учитывались морфологические признаки, выявленные при вскрытии (50 макроскопических признаков), фиксировались результаты лабораторных исследований. Завершая исследование случая, отмечали диагноз первичного эксперта, диагноз комиссии экспертов в соответствующих случаях, а также указывали, был ли первичный диагноз изменён комиссией или остался прежним. Данная карта была общей для первичных и комиссионных экспертиз, потому что в 35 случаях (50,7 % от 69) комиссионные экспертизы производились по материалам первичных, входящих в основную выборку.

Судебно-гистологическое исследование проведено в 205 случаях (95,3 % от 215), в 5 — выполнено автором работы; в каждом из них учитывалось от 9 до 27 признаков в зависимости от количества представленных объектов (от 2 до 16). Исследовали препараты коры больших полушарий и ствола головного мозга с мягкой мозговой оболочкой, лёгких, сердца, коронарной артерии, печени, почек, поджелудочной железы, в некоторых случаях — желудка, эндо-

кринных желёз и органов иммунной системы. Изготовление препаратов и их изучение производилось в судебно-гистологическом отделении Бюро СМЭ г. Москвы. В 2009 году данное отделение перешло с «ацетон-этиловоспиртовой» гистологической проводки на проводку в абсолютированном 99,7 % изопропиловом спирте. Этот этап изготовления препаратов производился в аппарате для гистологической проводки замкнутого типа Tissue-Tek VIP 5 Junior (производство Япония), далее объекты помещались в модульную систему заливки парафином Tissue-Tec TEC5 (производство США), где формировались парафиновые блоки. С помощью ротационных и санных микротомов получали срезы толщиной 4–5 мкм. Окраска производилась по стандартной методике гематоксилином и эозином, в некоторых случаях применялась окраска железным гематоксилином по Рего для выявления повреждений кардиомиоцитов. Для подготовки микрофотографий гистологические препараты изучали в световом микроскопе Биомед-6 (производство Россия, Санкт-Петербург) и фотографировали на цифровой фотоаппарат Canon Power Shot A480.

С целью дифференциальной диагностики смертельных отравлений клозапином и смерти от воздействия холода, от заболеваний сердечно-сосудистой системы мы проанализировали результаты судебно-биохимического исследования. В нашем материале данное исследование выполнялось в 49 случаях (22,8 % от 215). Методы определения биохимических показателей приведены в таблице 2.4. Для учёта этих параметров нами была разработана отдельная таблица, в которой отмечали концентрацию глюкозы в крови и моче, содержание гликозилированного гемоглобина в крови, гликогена — в печени, миокарде и скелетной мышце, концентрацию мочевины и креатинина в крови, миоглобина в крови и моче, реакцию на сердечный тропонин I в крови, реакцию на кетоновые тела, билирубин и уробилиноген в моче (всего 14 показателей). Эти данные мы соотносили с морфологической картиной. Исследования выполнялись в судебно-биохимическом отделении Бюро СМЭ г. Москвы.

**Методы определения биохимических показателей,
проанализированных в нашей работе**

Показатель	Метод
Концентрация глюкозы в крови и моче	Энзиматический колориметрический метод с депротеинизацией (набор реагентов ГЛЮКОЗА-04/14/34-«Витал», VITAL DIAGNOSTICS, Россия)
Содержание гликогена в печени, миокарде и скелетной мышце	Антроновый метод определения гликогена по Рою и Моррису в модификации Зейфтера
Относительное содержание гликозилированного гемоглобина в цельной крови	Спектрофотометрическое исследование с использованием метода ионообменной микроколоночной хроматографии (диагностический набор фирмы «Biosystems», Испания)
Концентрация мочевины в крови	Набор МОЧЕВИНА 450 (Lachema, Чехия)
Концентрация креатинина в крови	Набор КРЕАТИНИН 100 (Lachema) (по Яффе).
Содержание миоглобина в моче, сыворотке крови	Эритроцитарный диагностикум «ДС-ЭРИТРО-МИОГЛОБИН», разработанный в НПО «Диагностические системы» (Россия)
Наличие сердечного тропонина I в крови	ИХА-Тропонин I-ФАКТОР — одностадийный иммунохроматографический тест (ООО «ФАКТОР-МЕД», Россия)
Наличие ацетона, билирубина, уробилиногена в моче	Диагностические тест-полоски PHAN фирмы PLIVA-Lachema (Чехия)

Судебно-химическое исследование проводилось во всех 215 случаях основной выборки. Обнаружение клозапина в биологических объектах проводилось методами тонкослойной хроматографии и спектрофотометрии. Для количественного определения клозапина использовались методы газожидкостной, жидкостной хроматографии (приборы фирмы «Agilent Technologies» (США) с азотно-фосфорным, масс-селективным, диодно-матричным детекторами). Определение этилового спирта в крови, моче, почке и скелетной мышце производилось алкилнитритным методом на газовых хроматографах «МХ» (НИИ-Хром, Россия) с детектором по теплопроводности, и «Кристалл-2000» (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия) с пламенно-ионизационным детектором. Выделение и идентификация веществ производились в лабораториях общих химических и газохроматографических методов исследования Бюро СМЭ г. Москвы.

С целью изучения аритмогенного действия клозапина мы проанализировали 30 случаев клинического течения острого отравления клозапином, сравнив

их с контрольной группой; особое внимание уделяли следующим параметрам электрокардиограммы.

1. Частота сердечных сокращений (ЧСС):

$$\text{ЧСС} = 60/R-R, \quad (2.1)$$

где 60 — число секунд в минуте, $R-R$ — длительность интервала в секундах.

При записи ЭКГ со скоростью 50 мм/с 1 мм ленты соответствует 0,02 с, при скорости 25 мм/с 1 мм ленты соответствует 0,04 с [108].

2. Разница между фактической и должной величинами интервала QT . Интервал QT считается нормальным, если его фактическая величина не превышает должную более чем на 50 мс [37]. Для этого были измерены и вычислены:

А) Длительность интервала QT (рис. 2.1) [38].

Интервал QT измеряли от самой ранней точки комплекса QRS (место перехода изоэлектрической линии сегмента $P-Q(R)$ в зубец $Q(R)$) до места перехода зубца T в изоэлектрическую линию $T-P$, или как точку максимального углубления на кривой между зубцами T и U (при наличии зубца U) [12, 14, 42].

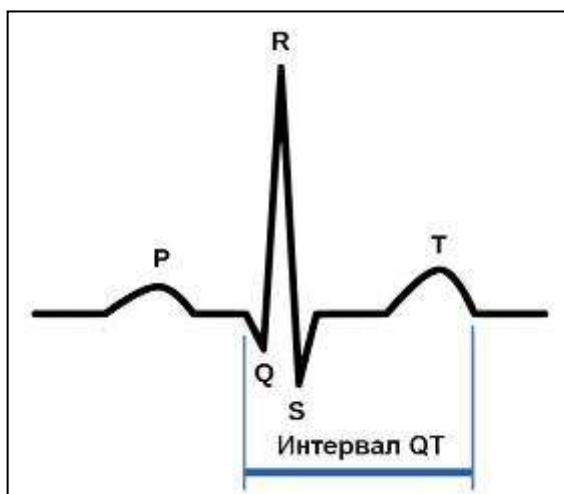


Рисунок 2.1. Схематическое изображение нормальной ЭКГ с указанием интервала QT

Б) Должное значение интервала QT вычислялось по формуле Базетта (H. C. Bazett) [14]:

$$QT \text{ долж} = K \sqrt{R - R}, \quad (2.2)$$

где $K=0,37$ для мужчин, $K=0,40$ для женщин.

3. Корректированный интервал QT (QT_c) рассчитывался с использованием формулы Базетта, преобразованной L. M. Taran и N. Szilagyi [14]:

$$QT_c = QT_{\text{измеренный}} / \sqrt{R - R} \quad (2.3)$$

Комитет по патентованным лекарственным средствам Европейского агентства по оценке медицинских продуктов (European Agency for the Evaluation of Medical Products) предлагает следующую интерпретацию продолжительности QT_c [46, 96]:

- нормальная — менее 430 мс для мужчин или 450 мс для женщин;
- пограничная — 430–450 мс для мужчин или 450–470 мс для женщин;
- удлинённая — более 450 мс для мужчин или 470 мс для женщин.

Когда QT_c превышает 500 мс, говорят о высоком риске аритмий [73].

4. Дисперсия интервала QT (QT_d) — разность между наибольшим (QT_{max}) и наименьшим (QT_{min}) значениями интервала QT, измеренными в 12 стандартных отведениях [12, 14]:

$$QT_d = QT_{max} - QT_{min} \quad (2.4)$$

Доказано, что существует вариабельность продолжительности интервала QT у здоровых лиц в 12 отведениях ЭКГ, не превышающая в норме 50 мс [12]. Увеличение дисперсии интервала QT свидетельствует о готовности миокарда к аритмогенезу.

Корректированную дисперсию интервала QT не вычисляли, в отношении этого показателя существуют неоднозначные мнения. В частности, С. В. Краснокутский рекомендует использовать с прогностической целью дисперсию некорректированного интервала QT, а корректированную дисперсию не рассчитывать [42]. По результатам его же наблюдений, вычисление так называемой «нормализованной» дисперсии (зависит от количества учтённых отведений ЭКГ) вносит дополнительную ошибку и не повышает специфичности метода [42].

Кроме перечисленных, учитывались такие параметры, как пол, возраст, количество койко-дней, обстоятельства дела (с какой целью принял клозапин, состоял ли в ПНД), клинические симптомы (уровень сознания — по шкале ко-

мы Глазго, размер зрачков, наличие гиперсаливации, частота дыхательных движений в минуту, значения систолического и диастолического артериального давления), клинический диагноз, сопутствующие заболевания, время от поступления до проведения ЭКГ, количество отведений ЭКГ, скорость записи ЭКГ.

Статистические методы

Статистический анализ данных проводился с использованием критерия Стьюдента (Т-критерия) для нормально распределённых признаков. Для сравнения дискретных переменных (обозначающих, например, наличие или отсутствие признака или степень тяжести проявления какого-либо нарушения) использовался статистический непараметрический критерий — точный метод Фишера, не зависящий от характера распределения показателя. Данный метод можно применять даже в тех случаях, когда значение признака встречается очень редко (вплоть до нуля).

Большинство признаков в наших выборках были дискретными. Чаще они принимали всего два значения (0 — нет, 1 — есть), реже имели несколько значений (более двух). Для количественных признаков, немногочисленных в нашем материале (например, биохимических показателей), мы создавали градации соответственно существующим значениям ориентировочной нормы.

Количественные показатели представлены в виде $X \pm m$, где X — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего (с указанием общего числа исследуемых — n). Для дискретных показателей указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах (частота встречаемости признака в группе). Для некоторых признаков производили расчёт 95 % доверительных интервалов (оценивали точность, с которой доли, вычисленные по выборкам, соответствуют долям по всей совокупности [100]). Доверительные интервалы позволяют утверждать, что исследуемый признак в генеральной совокупности имеет частоту появления, обозначенную в интервале, а выход за пределы данного интервала (вследствие случайных колебаний) имеет незначительную вероятность [100].

Для каждого признака проводилось попарное сравнение заданных групп погибших, выявлялись различия между ними и устанавливалась достоверность различий.

Для установления статистической зависимости между некоторыми количественными переменными применялся корреляционный анализ с расчётом коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

В работе использовались следующие уровни значимости различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Для составления таблиц, схем и диаграмм (круговых, столбиковых и линейных) потребовался пакет программ Microsoft Office Word, Excel 2010 и Microsoft Office Visio 2007. Для статистического анализа выбрана программа Statistica 10.0. Статистический анализ проводился под контролем ведущего научного сотрудника кафедры медицинской кибернетики и информатики медико-биологического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, канд. биол. наук С. П. Олимпиевой.

ГЛАВА 3

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЛУЧАЕВ УПОТРЕБЛЕНИЯ КЛОЗАПИНА И ИХ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА

В результате изучения годовых отчётов судебно-химических отделений Бюро СМЭ г. Москвы установлено, что общее количество случаев обнаружения клозапина в биоматериале за 2005–2013 гг. составило 708; распределение количества случаев по годам представлено на диаграмме 3.1.



Диаграмма 3.1. Распределение случаев обнаружения клозапина в биоматериале по годам (2005–2013 гг.)

Количество случаев обнаружения клозапина становится стабильным в период с 2008 по 2010 гг., а в 2011 г. отмечается рост их числа. В 2012 г. наблюдается значительное снижение количества таких случаев, а в 2013 г. оно снова возрастает.

Установлено, что случаи обнаружения клозапина занимают четвертое–пятое места в ряду часто встречающихся наркотических и лекарственных средств (уступая этиловому спирту, веществам из группы опиатов и опиоидов). В диаграмме 3.2 приведены сравнительные данные по некоторым веществам. Количество случаев обнаружения морфина и метадона значительно превышает количество клозапина и возрастает с каждым годом. В 2009–2010 гг. клозапин определялся чаще, чем амитриптилин, карбамазепин и фенобарбитал;

в 2011–2013 гг. возросло количество случаев обнаружения карбамазепина и фенобарбитала.

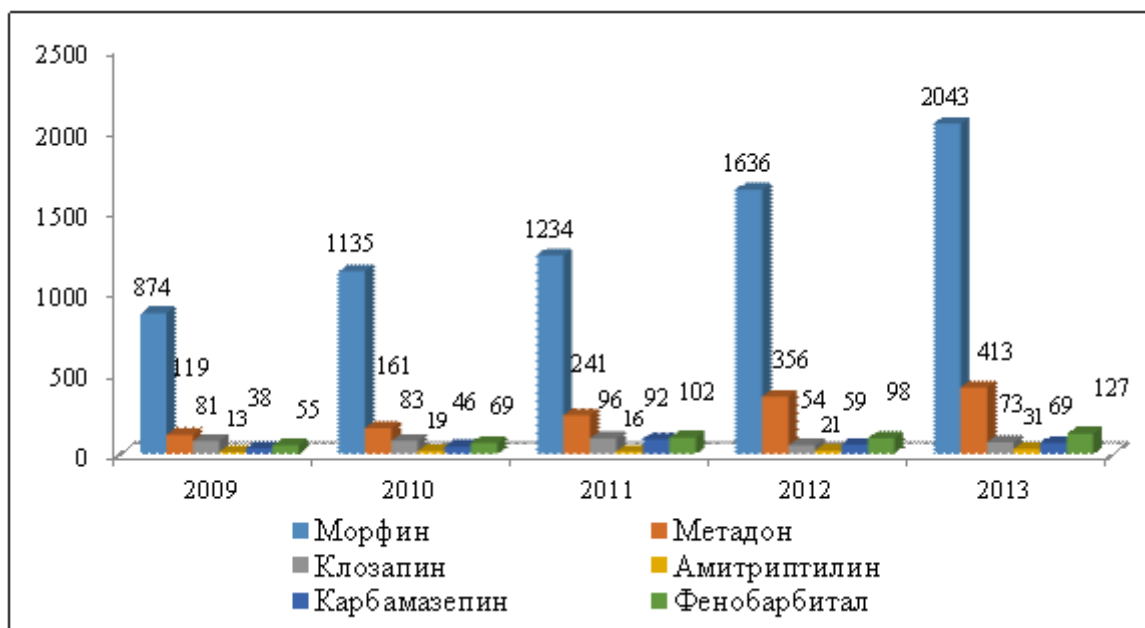


Диаграмма 3.2. Место клозапина в ряду часто обнаруживаемых наркотических и лекарственных веществ (2009–2013 гг.)

Для последующего анализа нами было отобрано 393 случая обнаружения клозапина в биосредах организма (таблица 3.1)

Таблица 3.1

Распределение количества собранных нами случаев обнаружения клозапина в биоматериале по годам (2007–I кв. 2012 г.)

Годы	Количество случаев
2007	68
2008	83
2009	60
2010	71
2011	96
2012 (I квартал)	15
Всего	393

В ходе анализа экспертиз, выполненных в 2007 и 2008 гг., было выявлено, что диагноз отравления клозапином (или комбинированного отравления клозапином и этиловым спиртом) был установлен в 121 случае из 151, что составило 80,1 % (в 2007 году — 52/68, 76,5 %; в 2008 году — 69/83, 83,1 %). Основной принцип судебно-медицинской диагностики этих лет можно охарактеризовать выражением «после этого — значит по причине этого» (лат. «post hoc ergo

propter hoc» — логическая ошибка, заключающаяся в том, что простую последовательность событий во времени принимают за их причинную связь) [31]. При анализе случаев с диагнозом «смертельное отравление клозапином» нами было выявлено, что факт обнаружения клозапина в каком-либо органе или биологической жидкости в любой концентрации свидетельствовал о том, что смерть наступила от острого отравления клозапином, усматривалась прямая причинно-следственная связь между отравлением и смертью, в заключениях шла речь о химической травме, причинившей тяжкий вред здоровью. Мы не согласны с данным подходом. Ранее логическая ошибка «после этого — значит по причине этого» была распространена в отношении смертельных отравлений опиатами [100, 102], но в 2007 г. С. В. Шигеевым была создана научно обоснованная система посмертной диагностики этих отравлений [102], направленная на устранение данной ошибки.

Анализируя случаи 2007–2008 гг., мы выявили, что при проведении аутопсии такой важный объект, как кровь, не всегда брали на судебно-химическое исследование (ограничиваясь в таких случаях только фрагментами внутренних органов), а когда брали — не всегда она была подвергнута химико-токсикологическому исследованию (исследовались только внутренние органы) либо исследование заканчивалось на этапе обнаружения вещества в крови и количественное определение не производилось (диаграмма 3.3, таблица 3.2, столбцы 3, 4, 5 и 7).

В 18 случаях кровь не брали по причине её гнилостных изменений (60 % от тех случаев, в которых кровь по различным причинам не была взята, и 4,5 % от общего количества рассмотренных случаев — от 393).

Случаи отравлений клозапином, носящие характер криминальных, вызывали особый интерес следственных органов, к экспертам возникали дополнительные вопросы, назначались комиссионные экспертизы и даже повторные комиссионные экспертизы (см. главу 5). Но отсутствие информации

о концентрации клозапина в крови затрудняло составление выводов, некоторые вопросы оставались нерешёнными. На протяжении длительного времени мы осуществляли взаимодействие с экспертами танатологических и химических отделений Бюро СМЭ г. Москвы, было подготовлено и выпущено информационное письмо (№1 в 2010 г.), в котором, в частности, мы указывали на необходимость забора крови на судебно-химическое исследование, на важность определения содержания вещества в крови, а не просто факта обнаружения препарата. Ситуация заметным образом изменилась: уже с 2009 г. отмечается рост числа случаев, в которых эти правила выполнялись, а в 2011–2012 гг. практически во всех случаях образец крови взят и проведено количественное исследование (см. табл. 3.2, диаграмму 3.4).

Таблица 3.2

Данные о взятии и исследовании крови на наличие и содержание клозапина за период с 2007 г. по I кв. 2012 г.

0	1	2		3		4		5		6		7		8		9	
		Абс.	% от общ. числа	Абс.	% от общ. числа	Абс.	% от общ. числа	Абс.	% от общ. числа	Абс.	% от общ. числа	Абс.	% от общ. числа	Абс.	% от общ. числа	Абс.	% от общ. числа
Годы	Общее количество случаев обнаружения клозапина в биоматериале	Кровь была взята на исследование		Кровь не была взята на исследование		Кровь была взята на исследование, но не исследована		3+4 Объединённые данные колонок 3 и 4 (отсутствует информация о клозапине в крови)		Клозапин в крови не обнаружен		Проведено только качественное исследование		Обнаружены следовые количества клозапина		Проведено количественное исследование	
—	—	Абс.	% от общ. числа	Абс.	% от общ. числа	Абс.	% от общ. числа	Абс.	% от общ. числа	Абс.	% от общ. числа	Абс.	% от общ. числа	Абс.	% от общ. числа	Абс.	% от общ. числа
2007	68	62	91,1	6	8,9	48	70,6	54	79,5	10	14,7	2	2,9	0	0	2	2,9
2008	83	78	94	5	6	58	69,9	63	75,9	12	14,5	1	1,2	3	3,6	4	4,8
2009	60	57	95	3	5	18	30	21	35	9	15	0	0	5	8,3	25	41,7
2010	71	65	91,5	6	8,5	9	12,7	15	21,2	3	4,2	0	0	1	1,4	52	73,2
2011	96	86	89,6	10	10,4	4	4,2	14	14,6	5	5,2	0	0	0	0	77	80,2
2012 (I кв.)	15	15	100	0	0	0	0	0	0	1	6,7	0	0	0	0	14	93,3
Всего (за все годы)	393	363	92,4 % от 393	30	7,6 % от 393	137	34,9 % от 393	167	42,5 % от 393	40	10,2 % от 393	3	0,8 % от 393	9	2,3 % от 393	174	44,3 % от 393

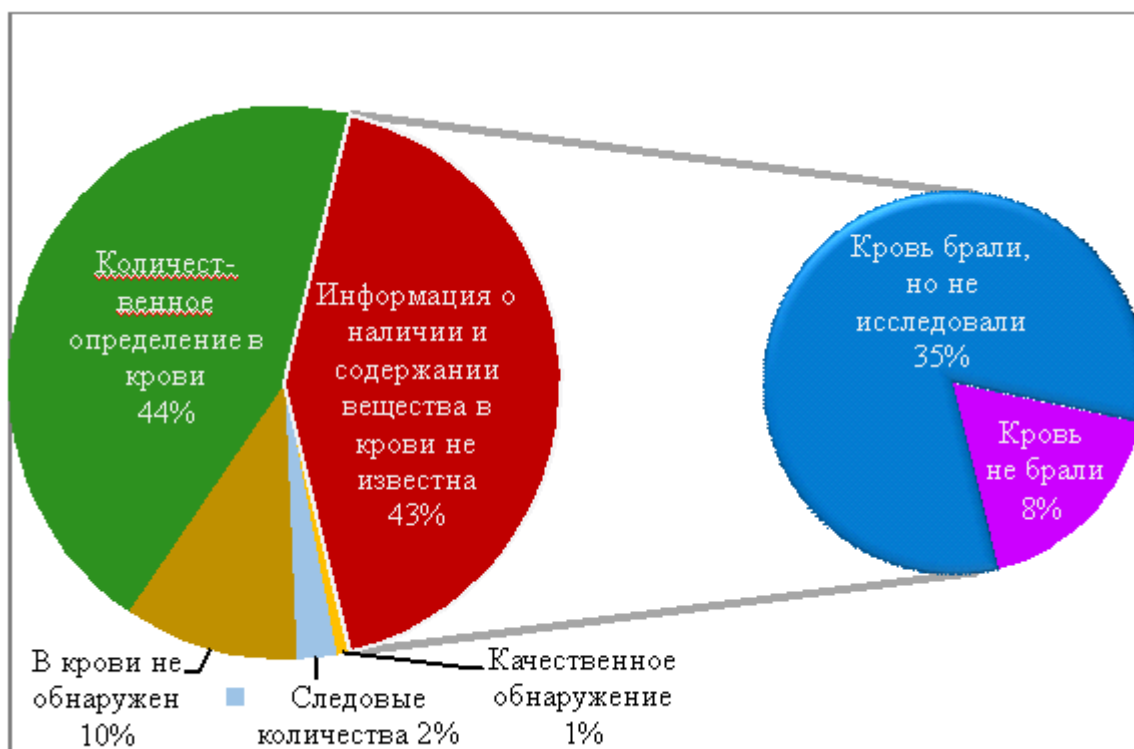


Диаграмма 3.3. Сводная информация о взятии и исследовании крови на наличие и содержание клоzapина в выборке из 393 случаев за 2007–I кв. 2012 гг.

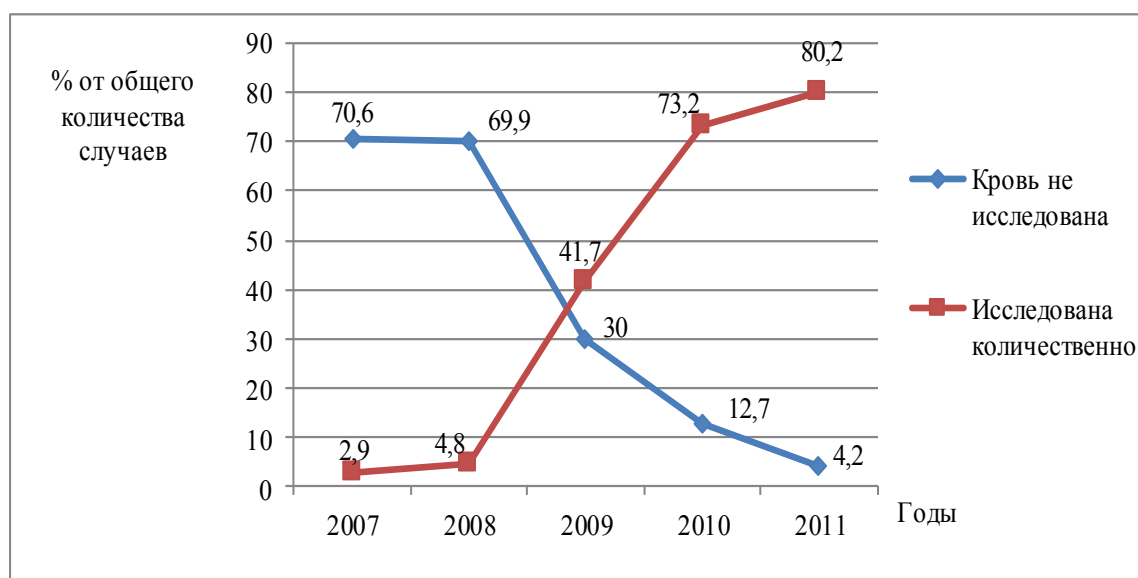


Диаграмма 3.4. «Перекрёст», отражающий увеличение процента случаев с количественным исследованием клоzapина в крови с 2007 по 2011 гг., и уменьшение процента случаев, в которых это исследование не было проведено

Определение концентрации вещества в крови лишь вносит некоторую ясность, но само по себе не решает все проблемы и лишь призывает к дальнейшим размышлениям. С нашей точки зрения, не является верным установление диагноза отравления при любой концентрации вещества в крови, необходим дифференцированный подход. Прежде чем перейти к более подробному анализу случаев в следующей главе, осталось упомянуть о взятии на судебно-химическое исследование других биообъектов: в отличие от крови, внутренние органы брали и исследовали регулярно и часто, что отражено в таблице 3.3.

Таблица 3.3

**Данные о взятии и исследовании биологических объектов
(моча, почка, печень, желудок) суммарно за период с 2007 г. по I кв. 2012 г.**

—	Первая (верхняя) цифра в каждой ячейке – абсолютное количество случаев, вторая (нижняя) цифра – процент от общего количества случаев (от 393)							—
	0	1	2	3	4	5	6	
Биологический объект	Объект взят на исследование	Объект не взят	Объект взят, но не исследован	Клозапин в объекте не обнаружен	Только качественное исследование	Следовые количества клозапина	Количественное определение клозапина	Диапазон количественного определения, мг/л и мг/кг
Моча	277 70,5%	116 29,5%	120 30,5%	22 5,6%	13 3,3%	1 0,3%	121 30,8%	0,02–176,3
Печень	360 91,6%	33 8,4%	2 0,5%	16 4,1%	5 1,3%	22 5,6%	315 80,1%	0,003–179,9
Почка	356 90,6%	37 9,4%	13 3,3%	34 8,7%	112 28,5%	34 8,6%	163 41,5%	0,009–109,9
Желудок	360 91,6%	33 8,4%	7 1,8%	11 2,8%	101 25,7%	6 1,5%	235 59,8%	0,07–3223,43

Основными причинами того, что моча не была взята на исследование, являлись: 1) отсутствие мочи в мочевом пузыре или наличие её в количествах, недостаточных для проведения исследования; 2) гнилостные изменения трупа. Из таблицы 3.3 видно, что взятая моча, так же как и кровь, не всегда подвергалась исследованию на клозапин, в 30,5 % оно не выполнялось. Моча в большинстве случаев исследовалась на наличие/отсутствие опиатов, а данные

о наличии или отсутствии в ней клозапина не представлены в ряде заключений экспертов-химиков.

Печень и почка были взяты в большом проценте случаев (более 90 %), исследованы практически во всех случаях. Это может быть связано с наличием в отечественной литературе [97] сведений о смертельных концентрациях клозапина в печени и почке. Но мы считаем, что этих данных недостаточно, что кровь должна быть исследована в любом случае, что именно концентрация в крови в большей степени отражает картину отравления перед смертью, степень поражения организма токсикантом. Ведь человек мог принимать клозапин долго до смерти в терапевтических целях, что могло явиться причиной накопления вещества в печени, и тогда найденная концентрация не будет отражать истинную картину. А на количество вещества в почке влияют многие факторы (клубочковый клиренс, употребление жидкости и др.), некоторые из них невозможно рассчитать и учесть — мы также не можем сказать, что содержание клозапина в почке является хорошим показателем в случаях отравлений и на него следует ориентироваться.

Обнаружение клозапина в желудочно-кишечном тракте помогает ответить на вопрос следствия о пути поступления вещества в организм. В некоторых случаях из нашей выборки клозапин обнаруживался в желудке в очень больших количествах (например, 1470 мг/кг (147 мг⁰%); 1536 мг/кг; 1963 мг/кг; 3223 мг/кг). Часть тонкого кишечника с содержимым в 155 случаях (39,4 % от 393) брали на судебно-химическое исследование, но в заключениях обычно какие-либо данные о результатах отсутствовали, в единичных случаях указывалось, что желудок был исследован вместе с кишечником и найденная концентрация — общая для этих двух объектов.

В акте судебно-медицинского исследования иногда указывалось, что печень брали на исследование с жёлчным пузырём, в одном случае отдельно была послана жёлчь, но какие-либо данные о количестве клозапина в жёлчи отсутствовали. В случаях с клозапином исследование жёлчи представляет интерес: как было отмечено в обзоре литературы, с ней выводится определённая часть

препарата и зарубежные авторы находили бóльшие (по сравнению с другими объектами) концентрации препарата в жёлчи [174, 228].

Среди других направленных на судебно-химическое исследование биологических объектов можно отметить скелетную мышцу (5 случаев), лёгкое (5 случаев) и головной мозг (5 случаев), из них в одном случае в мышце был получен положительный результат. Поскольку указаний на систематический забор скелетных мышц, лёгких, мозга и прочих объектов с научными или иными целями эксперты не получали и данные органы были взяты в малом количестве случаев, мы не будем здесь на них подробно останавливаться.

В 2 случаях на исследование были направлены таблетки, обнаруженные с трупом, в одном из них был получен положительный результат на клозапин.

В практической работе Бюро СМЭ г. Москвы не производится массовое обнаружение метаболитов клозапина, в то время как известно, что отдельные метаболиты его сами по себе являются токсичными [25, 169, 225]. Во внедрении методик определения метаболитов клозапина и анализе полученных результатов просматривается перспектива развития судебно-медицинской диагностики отравлений клозапином в нашей стране, и работы на эту тему экспертами-химиками проводятся. В нашей выборке попытки определения метаболитов были произведены в 6 случаях в моче и в 1 — в печени и почке.

РЕЗЮМЕ

При проведении эпидемиологического исследования установлено, что случаи обнаружения клозапина в биоматериале занимают четвёртое место в ряду часто встречающихся наркотических и лекарственных средств (уступая этиловому спирту, веществам из группы опиатов и опиоидов). Нами отмечено, что при такой высокой частоте встречаемости препарата отсутствуют диагностические критерии и диагноз отравления на протяжении нескольких лет устанавливался на основании факта обнаружения вещества в любой концентрации в любых органах и тканях; в 44 % случаев отсутствовала информация о концентрации вещества в крови. Мы считаем неверным такой диагностический подход и

подчёркиваем необходимость упорядочивания хаотичных данных, создания системы судебно-медицинской диагностики в случаях обнаружения клозапина в крови трупа.

Таким образом, мы обозначили круг проблем в судебно-медицинской диагностике отравлений клозапином, указали на ошибки в практической деятельности экспертов; некоторые ошибки были частично устранены. А разобратся во всём многообразии случаев основной выборки мы попробуем на страницах следующих глав.

ГЛАВА 4

АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ ОБНАРУЖЕНИЯ КЛОЗАПИНА В КРОВИ И ИХ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА

4.1. Анализ случаев со смертельной концентрацией клозапина в крови погибших

Данная группа, представляющая для нас наибольший интерес, включает 14 случаев. Минимальная концентрация клозапина в крови погибших составила 2,4 мг/л, максимальная — 133 мг/л, средняя — $4,6 \pm 0,7$ мг/л. Преобладали мужчины (8 человек, 57,1 %), женщин было 6 (42,9 %). Количество лиц молодого возраста составило 5 (35,7 %), зрелого возраста — 9 (64,3 %).

Все случаи данной группы оформлялись как «Акт судебно-медицинского исследования трупа». Так называемое «Постановление о назначении судебно-медицинского исследования» было вынесено следователями в 5 случаях (35,7 %), большинство случаев (9; 64,3 %) поступило с направлениями территориальных органов внутренних дел.

В данной группе обратили на себя внимание довольно сходные обстоятельства и условия наступления смерти. 11 из 14 погибших (78,6 %) были найдены в квартире, как правило, лёжа на кровати или на диване (9 случаев, 64,3 %); в трёх случаях были обнаружены предсмертные записки, в двух — в квартирах найдены пустые упаковки от препаратов, содержащих клозапин. Описанные обстоятельства дела более характерны для суицидальных попыток. В 4 случаях (28,6 %) на передней поверхности предплечий погибших обнаружены многочисленные поперечные белесоватые рубцы длиной в среднем 3–5 см, что может быть косвенным признаком наркомании (дермальный путь введения наркотиков посредством втирания их в скарифицированную кожу; причинение себе повреждений в состоянии абстиненции [103]). В одном случае были обнаружены следы от инъекций в левой паховой области (опиаты в биоматериале отсутствовали).

В двух случаях (14,3 %) обстоятельства дела были характерны для криминальных отравлений: ранним утром трупы мужчин были обнаружены на улице (в одном случае — на обочине дороги, в другом — во дворе), один из них опознан как секретарь посольства, у другого на ремне брюк находился пустой кожаный чехол, а деньги, документы, ценности у него отсутствовали.

В одном случае женщина 26-ти лет была найдена лежащей у дома с признаками падения с большой высоты, с наличием несовместимых с жизнью повреждений. Смерть наступила от травмы, повреждения были прижизненными, но имелась и другая причина, способная стать конкурирующей для первой — в крови была обнаружена смертельная концентрация клозапина — 9,8 мг/л. Большая кровопотеря и прочие реакции организма при получении множественных тяжёлых повреждений исказили в данном случае картину отравления клозапином, но некоторые признаки, характерные для отравления, сохранились.

У 5 погибших (35,7 %) повреждения были лёгкими и на течение отравления повлиять не могли — ссадины лица, рук, единичные кровоподтёки. В 8 случаях (57,1 %) повреждений при наружном исследовании трупа обнаружено не было.

Предполагаемая причина смерти, указанная в сопроводительных документах: «отравление азалептином» — 3 случая, «суицид» — 2, «острая сердечно-сосудистая недостаточность» — 2, «падение с высоты» — 1, не установлена или нет данных — 6 случаев.

В 4 случаях (28,6 %) интервал времени от момента наступления смерти до начала аутопсии составил несколько часов (до 12-ти), в 3 случаях (21,4 %) — от 12 до 24 часов, в 7 случаях (50 %) вскрытие производилось более чем через сутки после смерти. Резко выраженных гнилостных изменений, которые смогли бы существенно затруднить проведение исследования, в данной группе не встретилось.

Патогномоничных или специфичных морфологических признаков острого смертельного отравления клозапином не существует. Мы выделили ряд признаков, которые, на наш взгляд, имеют наибольшее значение. Многие из них —

широко известные признаки быстро наступившей смерти по асфиктическому типу.

При наружном исследовании во всех случаях (100 %) отмечались синюшно-фиолетовые трупные пятна, они были интенсивными разлитыми у 11 человек (78,6 %), у 3 погибших (21,4 %) — умеренной интенсивности. В 1 случае (7,1 %) были зафиксированы петехии на коже соответственно участкам с трупными пятнами. Посмертное образование видимых глазу петехий не вызывает сомнений, если они сосредоточены только в области трупных пятен и отсутствуют в соседних областях. Существует мнение, что в условиях предсмертной гипоксии в коже так же, как и в соединительнотканной оболочке глаз, как и в слизистой оболочке полости рта, образуются мелкоточечные кровоизлияния, настолько мелкие, что их трудно различить. Но в местах, где посмертно собирается большое количество крови, частично проникающей в разрывы и увеличивающей прижизненные кровоизлияния, последние становятся хорошо заметными и достигают иногда величины по 3 – 4 мм в диаметре [99].

В 3 случаях (21,4 %) отмечался цианоз, в 2 (14,3 %) — одутловатость лица. Цианоз слизистых оболочек был выявлен в 5 случаях (35,7 %).

Сосуды склер и конъюнктив были полнокровными у 6 человек (42,9 %), в одном случае (7,1 %) обнаруживались субконъюнктивальные экхимозы.

Размер зрачков колебался в пределах 0,4 – 0,6 см у разных погибших. Учитывая, что давность наступления смерти различалась у лиц нашей выборки, результаты измерений зрачков не несут достоверной информации в силу развития и разрешения трупного окоченения мышц глаз.

В 3 случаях (21,4 %) при наружном исследовании трупа обнаруживалось опачкивание калом кожи в области заднего прохода — последствия произвольной дефекации.

При внутреннем исследовании трупа в группе погибших от острого смертельного отравления клозапином также обнаруживались признаки быстро наступившей смерти по асфиктическому типу. Жидкое состояние крови наблюдалось в 100 % случаев, острое общее (с преобладанием венозного) полнокро-

вие внутренних органов — у 9 погибших (64,3 %), неравномерное кровенаполнение органов — у 4 (28,6 %), у женщины с отравлением клозапином и падением с высоты — малокровие многих органов.

Одним из первых признаков, которые обращали на себя внимание при внутреннем исследовании трупа, были множественные мелко- и крупноточечные, а также мелкоочаговые кровоизлияния ярко-красного, тёмно-фиолетового цвета в мягких тканях волосистой части головы (в толще апоневроза) при отсутствии видимых кровоподтёков на соответствующих участках кожи (4 человека, 28,6 %). Мы полагаем, что эти кровоизлияния явились проявлением гемодинамических нарушений (про случай с тяжёлой сочетанной травмой в результате падения с высоты мы здесь не говорим). Аналогичного вида кровоизлияния встречались во внутренних органах: в ткани поджелудочной железы, в слизистой оболочке почечных лоханок и мочеточников, в слизистой оболочке желудка, в головном мозге. В паренхиме лёгких макроскопически кровоизлияния были очаговые, «пятнистые». В 7 случаях (50 %) встречались пятна Тардье, причём субплевральные кровоизлияния — в 2 раза чаще, чем субэпикардальные.

Сосуды мягкой мозговой оболочки были полнокровными практически во всех случаях (11; 78,6 %), в 8 случаях (57,1 %) наблюдался отёк данной оболочки. Отёк мозга отмечался у 10 человек (71,4 %), а отёк лёгких — у всех, кроме женщины с признаками падения с высоты (13 из 14 случаев, 92,9 %). У 4 погибших обнаруживались очаги эмфиземы лёгких (28,6 %).

Миокард в 8 случаях (57,1 %) был неравномерного кровенаполнения, в 5 случаях (35,7 %) отмечалось его полнокровие, в 1 (падение с высоты, 7,1 %) — малокровие. В полостях сердца обнаруживалась жидкая тёмно-красная кровь (12 случаев, 85,7 %), в 8 случаях (57,1 %) с примесью рыхлых тёмно-красных свёртков. В одном случае наблюдалось переполнение полостей сердца кровью.

Мы выделяли группу признаков, наблюдающихся при хронической экзогенной интоксикации (ХЭИ), оценивая их макро- и микроскопически. Среди

них основными являются признаки вторичной кардиомиопатии, жировая дистрофия печени, фиброз и липоматоз поджелудочной железы, фиброз мягкой мозговой оболочки.

Признаки кардиомиопатии макроскопически отмечались у 12 из 14 погибших (85,7 %), жировая дистрофия печени — у 11 человек (78,6 %), на наличие фиброза поджелудочной железы при внутреннем исследовании трупа можно было указать в 2 случаях (14,3 %), липоматоза поджелудочной железы — в 5 случаях (35,7 %); фиброз мягкой мозговой оболочки обнаруживался в 8 случаях (57,1 %). Полный комплекс признаков ХЭИ (сочетание патологических изменений в сердце, печени, поджелудочной железе и мягкой мозговой оболочке) макроскопически был выявлен у 2 человек (14,3 %), сочетание «кардиомиопатия + жировая дистрофия печени» — у 11 погибших (78,6 %). У одного мужчины 45 лет было выявлено сочетание «ишемическая болезнь сердца (ИБС) + признаки гипертонической болезни».

На признаках, характеризующих состояние сердца, на выявленных заболеваниях сердца хотелось бы остановиться подробнее. Стенозирующий (достигающий 50 % и более) коронаросклероз был выявлен лишь у одного мужчины. У 6 погибших венечные артерии имели тонкие стенки, сужения просветов этих сосудов не отмечалось; у 2 человек отмечалось сужение до 10 % и в 5 случаях — до 20 %. Такой большой процент (92,9 %) склероза слабой выраженности или его отсутствия объясняется особенностями возрастного состава группы (71,4 % человек в возрасте до 39 лет).

У 10 погибших (71,4 %) отмечалось слабое или умеренное увеличение размеров сердца, у 2 человек (14,3 %) оно было более выраженным, и у 2 (14,3 %) размеры сердца были в пределах нормы [1].

Масса сердца (если ориентироваться на нормативные данные 320 г у мужчин и 285 у женщин [1]) была в пределах нормы у 4 человек (28,6 %); увеличение массы до 400 г включительно было отмечено у 7 погибших (50 %), более 400, но менее 500 г — у 3 человек (21,4 %). Таким образом, увеличение массы сердца также в большинстве случаев было умеренным.

У 6 погибших (42,9 %) сердце было конической или неправильно конической формы; закругление его верхушки отмечалось также у 6 человек.

Количество жировой клетчатки эпикарда можно было охарактеризовать как малое в 6 случаях (42,9 %), как умеренное — также в 6 случаях, и как большое — в 2 случаях (14,3 %). На наличие нерезкого фиброза эпикарда можно было указать в 2 случаях, слабо выраженного фиброза эндокарда — в 6 случаях.

У 12 погибших (85,7 %) мышца сердца была дрябловатая или дряблая, и лишь у двоих (14,3 %) — плотноэластической консистенции. В 10 случаях (71,4 %) обнаруживалось расширение полостей сердца. В 12 случаях (85,7 %) отмечалось увеличение толщины стенки левого желудочка (нормативные значения для левого желудочка — 0,7–1,2 см [1]), в большинстве случаев увеличение было слабым или умеренным. Увеличение толщины стенки правого желудочка обнаружено у 2 человек (14,3 %), нормативные значения для правого желудочка — 0,2–0,4 см [1].

Мышца сердца в большинстве случаев была красно-коричневого, серовато-коричневого цвета, в 8 случаях (57,1 %) — с желтоватым оттенком, в 7 случаях (50 %) — тускловатая, в 2 случаях (14,3 %) — глинистого вида.

У 8 человек (57,1 %) в миокарде обнаруживались хаотично расположенные тонкие серовато-белесоватые прослойки соединительной ткани (макроскопический аналог того признака, который гистологически можно охарактеризовать термином «сетчатый кардиосклероз»). В одном случае (7,1 %) имелся очаговый кардиосклероз.

Таким образом, практически у всех лиц данной группы макроскопически были выявлены изменения миокарда, но в большинстве случаев они не были резко выражены, их можно было охарактеризовать как умеренные. По своей совокупности многие из рассмотренных признаков укладываются в картину вторичной кардиомиопатии, лишь в одном случае комплекс признаков характерен для сосудистой патологии — ИБС.

В 13 случаях (92,9 %) был взят стандартный набор биологических объектов на лабораторные исследования: кровь и моча (при отсутствии мочи направлялась почка) — в отделение газохроматографических методов исследования с целью определения наличия и содержания этилового спирта; кровь и моча, фрагменты внутренних органов — на определение наркотических и лекарственных веществ; фрагменты внутренних органов — на судебно-гистологическое исследование (в случае падения с высоты фрагменты внутренних органов были взяты только в гистоархив).

При судебно-гистологическом исследовании тканей погибших от острого отравления клозапином выявлялись гемоциркуляторные нарушения, носящие генерализованный, распространённый характер. Отмечалось полнокровие сосудов преимущественно венозного (9 случаев, 69,2 %), а также микроциркуляторного русла (приложение Б, микрофото 1, 2, 7, 8, 10, 15, 16). Наблюдались эритростазы в капиллярах, сладжирование эритроцитов, сепарация плазмы от эритроцитов (микрофото 5), отёк периваскулярных пространств (микрофото 6) и стромы внутренних органов. В лёгких, головном мозге, поджелудочной железе, почках и других органах обнаруживались периваскулярные геморрагии и мелкоочаговые кровоизлияния (микрофото 1, 3), наиболее часто они встречались в головном мозге, в паренхиме лёгких (интраальвеолярные). В 69,2 % случаев отмечали признаки отёка головного мозга и лёгких (микрофото 1).

В сердце (кроме гемоциркуляторных нарушений) наблюдали фрагментацию мышечных волокон миокарда (микрофото 11, 13, 14) и контрактурные повреждения кардиомиоцитов (микрофото 11), в единичных случаях — очаги волнообразной деформации мышечных волокон (микрофото 12). В головном мозге отмечали неспецифическую реакцию нейронов на гипоксию, в частности, штопорообразную извитость контуров аксонов пирамидных клеток (микрофото 4). В печени и почках в отдельных случаях наблюдали очаги гидропической дистрофии (микрофото 9).

В целом выявленные микроскопически острые нарушения не были специфичными: аналогичные изменения можно наблюдать при острых отравлениях опиатами, алкоголем и другими ядами нейротропного действия.

Сводная статистическая информация о часто встречающихся морфологических признаках острых смертельных отравлений клозапином представлена в табл. 4.1. По причине малочисленности рассматриваемой группы мы объединили в этой таблице данные о случаях со смертельными и критическими концентрациями клозапина, общее количество их составило 33.

Таблица 4.1

**Наиболее часто выявляемые морфологические признаки
острых смертельных отравлений клозапином**

Морфологические признаки	Абс./общ. кол-во	% в груп- пе	95 %-й до- верит. ин- тервал, %
Трупные пятна: – интенсивные разлитые синюшно–фиолетовые	22/ 33	66,7 %	48,2 – 82,0
– синюшные трупные пятна умеренной интенсивности	7/33	21,2 %	9,0 – 38,9
Цианоз лица	6/ 33	18,2 %	7,0 – 35,5
Одутловатость лица	5/ 33	15,2 %	5,1 – 31,9
Цианоз слизистых оболочек	15/33	45,5 %	28,1 – 63,7
Субконъюнктивальные экхимозы	3/ 33	9,1 %	1,9 – 24,3
Полнокровие склер и конъюнктив	16/ 30	53,3 %	34,3 – 71,7
Жидкое состояние крови	33/ 33	100 %	89,4 – 100
Кровенаполнение органов: – общее полнокровие	6/33	18,2 %	7,0 – 35,5
– венозное полнокровие	20/33	60,6 %	42,1 – 77,1
– неравномерное кровенаполнение	6/33	18,2 %	7,0 – 35,5
Мелкие кровоизлияния, геморрагии в мягких тканях волосистой части головы	6/33	18,2 %	7,0 – 35,5
Геморрагии: – в ткани поджелудочной железы	7/ 33	21,2 %	9,0 – 38,9
– в слизистой желудка	11/ 33	33,3 %	18,0 – 51,8
– в слизистой чашечек и лоханок почки	5/ 33	15,2 %	5,1 – 31,9
Отёк мягкой мозговой оболочки	21/ 33	63,6 %	45,1 – 79,6
Отёк мозга	29/33	87,9 %	71,8 – 96,6
Периваскулярные геморрагии в мозге	6/32	18,8 %	7,2 – 36,4
Субплевральные кровоизлияния	16/ 33	48,5 %	30,8 – 66,5
Отёк лёгких	32/33	97 %	84,2 – 99,9
Очаги эмфиземы	16/33	48,5 %	30,8 – 66,5
Участки дистелектазов	3/ 33	9,1 %	1,9 – 24,3
Геморрагии, кровоизлияния в паренхиме лёгких	17/ 32	53,1 %	34,7 – 70,9
Субэпикардальные кровоизлияния	7/33	21,2 %	9,0 – 38,9
Содержимое полостей сердца: жидкая кровь	19/31	61,3 %	42,2 – 78,2

Морфологические признаки	Абс./общ. кол-во	% в группе	95 %-й доверит. интервал, %
Содержимое полостей сердца: жидкая кровь+свёртки	10/31	32,3 %	16,7 – 51,4
Фрагментация мышечных волокон миокарда	13/33	39,4 %	22,9 – 57,9
Контрактурные повреждения кардиомиоцитов (КМЦ)	8/33	24,2 %	11,1 – 42,3
Миолиз	3/33	9,1 %	1,9 – 24,3
Отёк стромы миокарда	10/33	30,3 %	15,6 – 48,7
Неравномерное кровенаполнение миокарда	14/33	42,4 %	25,5 – 60,8
Волнообразная деформация мышечных волокон миокарда	3/33	9,1 %	1,9 – 24,3
Геморрагии в миокарде	2/33	6,1 %	0,7 – 20,2
Острые дистрофические изменения КМЦ	7/33	21,2 %	9,0 – 38,9

Признаки хронической экзогенной интоксикации, выявленные при гистологическом исследовании:

— признаки вторичной кардиомиопатии (12 случаев, 92,3 % от 13-ти, в одном случае исследование не было проведено), среди которых прежде всего нужно выделить сочетание гипертрофии и атрофии кардиомиоцитов в одних и тех же полях зрения; неупорядоченное, хаотичное расположение кардиомиоцитов (микрофото 19); сетчатый кардиосклероз (микрофото 23); периваскулярный очаговый липоматоз (микрофото 21) и очаговый липоматоз стромы миокарда (микрофото 19), вакуольная дистрофия кардиомиоцитов (микрофото 22). Признаки кардиомиопатии в исследуемых случаях были представлены в различных комбинациях; описанные изменения сочетались с отсутствием или слабой выраженностью склероза венечных артерий, интрамуральных артерий сердца. В 1 случае (7,7 %) микроскопическая картина сердца и других внутренних органов свидетельствовала о наличии сосудистой патологии (ИБС в сочетании с признаками гипертензии большого круга кровообращения). Фрагменты сердца были взяты на судебно-гистологическое исследование во всех 13-ти случаях, в отличие от фрагментов печени, поджелудочной железы и головного мозга с мягкой мозговой оболочкой, поэтому с точностью указать, как часто встречались другие признаки ХЭИ, не представилось возможным.

— жировая дистрофия гепатоцитов наблюдалась у 7 погибших, сочетание её с признаками хронического гепатита отмечалось у 4 человек (микрофото 24). Среди основных признаков хронического гепатита мы отмечали лимфогистиоцитарную инфильтрацию портальных трактов, разрастание соединительной ткани в них (фиброз), пролиферацию жёлчных протоков в портальных трактах. Тип гепатита в нашем исследовании не определяли.

— фиброз и липоматоз поджелудочной железы (2 случая).

— фиброз мягкой мозговой оболочки (3 случая).

Другие органы, например, фрагменты эндокринных желёз, в описываемых случаях не были направлены на судебно-гистологическое исследование, поэтому судить о наличии других признаков ХЭИ, в частности, эндокринопатий, не представилось возможным.

В группе лиц со смертельной концентрацией клозапина в крови сочетание с этиловым спиртом отмечено только в 6 случаях (42,9 %) (табл. 4.2). По нашему мнению, это связано с тем, что большинство случаев группы — суицидальные попытки, подразумевающие отравление большими дозами лекарственного средства и не имеющие какой-либо другой цели (одурманивания человека и др.). В двух случаях, подозрительных на криминальные отравления, сочетание с этиловым спиртом наблюдалось (в табл. 4.2 номера 4 и 6).

Содержание этилового спирта в крови погибших соответствовало лёгкому опьянению и опьянению средней степени, случаев отравления этанолом в данной группе не наблюдалось. Содержание этилового спирта в моче в 5 случаях его обнаружения в ней было выше, чем в крови, что свидетельствовало о наличии фазы элиминации алкоголя.

Прочие вещества были обнаружены лишь в одном случае (падение с высоты): нифедипин в крови и моче, морфин — только в моче.

Количественное определение клозапина в моче было произведено в 7 случаях из 14, при этом в 4 из них имела место фаза резорбции, в 3 случаях — фаза элиминации препарата.

Содержание клозапина в крови и этилового спирта в крови и моче (почке) погибших от острого смертельного отравления клозапином

№ случая	Концентрация клозапина в крови, мг/л	Содержание этилового спирта в крови, ‰	Содержание этилового спирта в моче (почке), ‰
1	2,6	0,8	3,9
2	6,0	1,4	2,1
3	2,8	1,9	1,6 (почка)
4	4,2	2,0	2,8
5	2,4	2,1	3,9
6	4,0	2,4	3,6
7	5,8	отр	отр
8	23,5	отр	отр (почка)
9	3,6	отр	отр
10	6,0	отр	отр (почка)
11	133,0	отр	отр (почка)
12	3,0	отр	отр
13	9,8	отр	отр
14	59,1	отр	отр

В 18 случаях (4,6 %) из всего проанализированного нами в главе 3 материала диагноз острого смертельного отравления был установлен только на основании обнаружения в печени 2 мг‰ и более клозапина, в почке — 2,5 мг‰ и более. В табл. 4.3 приведены концентрации препарата в печени у лиц со смертельной концентрацией его в крови (все значения в мг‰, чтобы избежать путаницы знаков).

Из полученных результатов видно, что при наличии смертельной концентрации клозапина в крови содержание вещества в печени может быть самым разным: от 0,097 до 13,6 мг‰. Печень была взята на исследование в 13 случаях из 14 (кроме падения с высоты) и, если ориентироваться на указанную в литературе смертельную концентрацию 2 и более мг % клозапина в печени [97], то в нашей выборке у 7 погибших этот показатель был менее 2 мг‰ (от 0,097 до 1,86 мг‰) и у 6 человек — более 2 мг‰ (от 2,22 до 13,60 мг‰).

То же самое касается и почки: в 5 случаях количественного обнаружения клозапина содержание его колебалось в пределах 0,03 — 4,25 мг‰, лишь в одном случае превышая указанные в литературе «смертельные» 2,5 мг‰ [97].

В желудке в двух случаях были найдены очень большие количества клозапина: 147 и 322,3 мг%. В остальных случаях исследование желудка не обратило на себя особого внимания, так как в основном производилось качественное определение вещества.

Таблица 4.3

Содержание клозапина в крови (мг%) и печени (мг%) в группе лиц, погибших от острого смертельного отравления клозапином

№ случая	Содержание клозапина в крови, мг %	Содержание клозапина в печени, мг %
1	0,24	0,097
2	0,4	0,18
3	0,58	0,23
4	0,42	0,27
5	2,35	0,74
6	5,91	1,24
7	0,28	1,86
8	0,36	2,22
9	0,26	2,58
10	13,3	2,9
11	0,3	4,9
12	0,6	11,06
13	0,6	13,6
14	0,98	Не брали

4.2. Сравнительный анализ случаев обнаружения клозапина в крови погибших в различной концентрации

Количество лиц в нашей выборке, как было указано в главе «Материал и методы», составило 215, преобладали мужчины (187 случаев, 87 %), количество женщин составило 28 (13 %). Женщин было достоверно больше в группах с большими концентрациями клозапина (группы №1 и №2, $p < 0,01$), а мужчин — в группах с малыми концентрациями (группы №4 и №5, $p < 0,05$). Средняя концентрация препарата в крови у женщин была $1,15 \pm 0,5$ мг/л, у мужчин — $0,31 \pm 0,06$ мг/л, различия достоверны ($p < 0,001$). Во всех группах преобладали лица молодого и зрелого возраста (диаграмма 4.1).

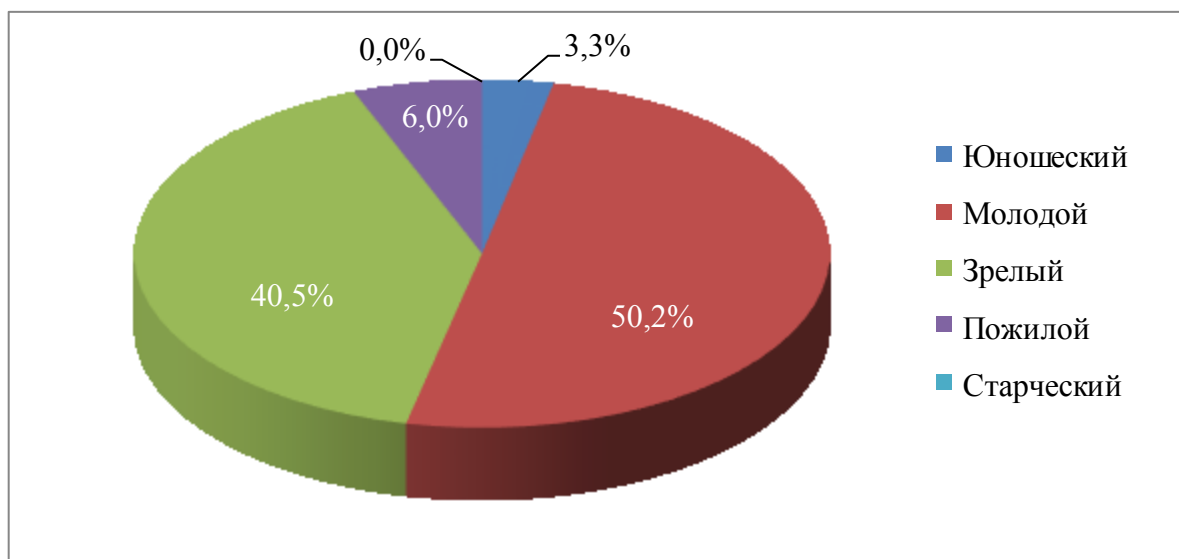


Диаграмма 4.1. Доли лиц разных возрастных групп в основной выборке

Из сопроводительных документов чаще всего имело место направление территориальных органов внутренних дел. Постановление о назначении судебно-медицинской экспертизы выносилось следователями позже, когда выявлялся клозапин и эксперт давал заключение; на начальном же этапе анализируемые нами случаи в большинстве своём представляли собой смерть в условиях неочевидности. Этим обусловлены и недоработки на этапе осмотра места происшествия и трупа на месте его обнаружения: часто осмотр проводился без участия судебно-медицинского эксперта, и данные, необходимые, например, для установления давности наступления смерти, не приводились вообще или не были представлены в должном объёме. Рядовое исследование без привлечения следователя и судебно-медицинского эксперта, как правило, содержало лишь данные о местонахождении, положении и «позе» трупа, его одежде и о том, что признаков насильственной смерти не обнаружено. В некоторых случаях криминальных отравлений в танатологическое отделение поступал труп неизвестного мужчины или неизвестной женщины, и только через определённое время обнаруживалось, что это иностранный гражданин, сотрудник Федеральной службы безопасности и т.д.

Большинство погибших были обнаружены на улице или в квартире (табл. 4.4). Погибшие из группы №1 достоверно чаще обнаруживались в квартирах, здесь мы видим ту же ситуацию, что и в разделе 4.1 — преобладание

суицидальных случаев с высокими концентрациями клозапина в крови. Для лиц из групп №3, 4 и 5 более частыми местами обнаружения были дворы домов, тротуары около домов и др. Лица из группы №5 достоверно чаще находились в общественных местах (автобусные остановки, платформы метро, вокзалы, скверы, кафе, сауны, гостиницы и др.).

Случаев смерти в стационаре в нашей выборке было 11 (5,1 %), в группе №1 таких случаев не было вовсе. Пострадавшие поступали в тяжёлом состоянии и находились в стационаре недолго, от получаса до 13-15 часов (в среднем около 5 часов). Это были в основном случаи холодовой травмы на фоне употребления клозапина, когда пострадавшие поступали в терминальной стадии и усилия врачей были безуспешными, а также случаи декомпенсации хронических заболеваний сердца.

«Прочие» места обнаружения трупов: один случай — в автомобиле, другой — в трансформаторной будке.

Таблица 4.4.

Распределение случаев в зависимости от места обнаружения трупов

Место обнаружения	Количество случаев в группах (абс. и %)					Сумма по всем группам (абс. и % от общего числа случаев)	Достоверность различий
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5		
На улице	10 (30,3 %)	12 (30 %)	21 (46,7 %)	25 (41 %)	13 (36,1 %)	81 (37,7 %)	-
В общественном месте	2 (6,1 %)	4 (10 %)	5 (11,1 %)	10 (16,4 %)	13 (36,1 %)	34 (15,8 %)	1-5** 2-5* 3-5* 4-5*
В подъезде	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (6,7 %)	2 (3,3 %)	1 (2,8 %)	6 (2,8 %)	
В квартире	20 (60,6 %)	18 (45 %)	10 (22,2 %)	19 (31,1 %)	7 (19,4 %)	74 (34,4 %)	1-3*** 1-4** 1-5*** 2-3* 2-5*
Смерть наступила в машине СМП или в стационаре	1 (3 %)	6 (15 %)	6 (13,3 %)	3 (4,9 %)	2 (5,6 %)	18 (8,4 %)	-
Прочее	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (3,3 %)	0 (0 %)	2 (0,9 %)	-
Всего	33 (100 %)	40 (100 %)	45 (100 %)	61 (100 %)	36 (100 %)	215 (100 %)	-

Примечание. Значимые различия при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ обозначены *, ** и *** соответственно.

Поскольку на начальном этапе исследования отравление клозапином в большинстве случаев не подозревали, у родственников не выясняли, какие препараты принимал погибший, страдал ли он психическим заболеванием, что он употреблял незадолго до смерти. Такие данные присутствовали в материалах комиссионных экспертиз (см. главу 5). А в выборке первичных исследований, например, данные о том, что погибший состоял на учёте в психоневрологическом диспансере (ПНД), присутствовали всего в 8 случаях (3,7 %). Флаконы и упаковки, таблетки клозапина на месте происшествия обнаруживались в 13 случаях (6,0 %). Указания на наличие предсмертных записок были только в группах со смертельными и токсическими концентрациями (№1 и №2 — выше пороговых), что представляется логичным: при попытке суицида нет смысла принимать малые дозы препарата.

При исследовании трупа и судебно-гистологическом исследовании выявлялись признаки быстро наступившей смерти по асфиктическому типу, частота встречаемости которых приведена в табл. 4.5.

Таблица 4.5

Наиболее часто выявляемые морфологические признаки, обнаруженные при аутопсии и судебно-гистологическом исследовании (абс. и %)

Признаки	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	По всем группам	До- стов. раз- личий
Трупные пятна: 1) интенсивные разлитые синюшно-фиолетовые	22 (66,7 %)	29 (74,4 %)	24 (54,5 %)	34 (56,7 %)	24 (68,6 %)	133 (63 %)	—
2) трупные пятна с внутри- кожными кровоизлияниями на их фоне	2 (6,1 %)	0 (0 %)	3 (6,8 %)	3 (5 %)	0 (0 %)	8 (3,8 %)	—
3) синюшные пятна умерен- ной интенсивности	7 (21,2 %)	8 (20,5 %)	8 (18,2 %)	12 (20 %)	5 (14,3 %)	40 (19 %)	—
4) трупные пятна синюшные слабо выраженные, мелко- островчатые, или другого цвета (с розовым оттенком и др.)	2 (6,1 %)	2 (5,1 %)	9 (20,5 %)	11 (18,3 %)	6 (17,1 %)	30 (14,2 %)	2-3*
Цианоз лица	6 (18,2 %)	10 (25 %)	12 (27,3 %)	24 (39,3 %)	7 (19,4 %)	59 (27,6 %)	1-4* 4-5*
Одутловатость лица	5 (15,2 %)	6 (15 %)	10 (22,2 %)	17 (27,9 %)	6 (16,7 %)	44 (20,5 %)	—
Цианоз слизистых оболочек	15 (45,5 %)	16 (40 %)	22 (50 %)	37 (60,7 %)	26 (72,2 %)	116 (54,2 %)	1-5* 2-5**
Субконъюнктивальные эхимозы	3 (9,1 %)	6 (15 %)	3 (6,7 %)	8 (13,1 %)	4 (11,1 %)	24 (11,2 %)	—

Признаки	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	По всем группам	Досто- в. раз- личий
Полнокровие склер и конъюнктив	16 (53,3 %)	18 (46,2 %)	21 (46,7 %)	34 (55,7 %)	20 (55,6 %)	109 (51,7 %)	—
Жидкое состояние крови	33 (100 %)	37 (94,9 %)	44 (97,8 %)	59 (96,7 %)	36 (100 %)	209 (97,7 %)	—
Кровенаполнение органов: 1) общее полнокровие	6 (18,2 %)	10 (25 %)	10 (22,2 %)	10 (16,4 %)	8 (22,2 %)	44 (20,5 %)	—
2) венозное полнокровие	20 (60,6 %)	26 (65 %)	29 (64,4 %)	46 (75,4 %)	22 (61,1 %)	143 (66,5 %)	—
3) неравномерное кровенаполнение	6 (18,2 %)	2 (5 %)	2 (4,4 %)	3 (4,9 %)	6 (16,7 %)	19 (8,8 %)	—
4) малокровие	1 (3 %)	2 (5 %)	4 (8,9 %)	2 (3,3 %)	0 (0 %)	9 (4,2 %)	—
Мелкие кровоизлияния, геморрагии в мягких тканях головы	6 (18,2 %)	9 (22,5 %)	3 (6,7 %)	9 (14,8 %)	6 (16,7 %)	33 (15,3 %)	—
Геморрагии в других органах: - в слизистой оболочке дыхательных путей	1 (3 %)	3 (7,5 %)	0 (0 %)	2 (3,3 %)	3 (8,3 %)	9 (4,2 %)	—
- в ткани поджелудочной железы	7 (21,2 %)	14 (35 %)	10 (22,2 %)	11 (18 %)	10 (27,8 %)	52 (24,2 %)	—
- в слизистой желудка	11 (33,3 %)	10 (25 %)	14 (31,1 %)	17 (27,9 %)	9 (25 %)	61 (28,4 %)	—
- в слизистой кишечника	2 (6,1 %)	3 (7,5 %)	2 (4,4 %)	6 (9,8 %)	0 (0 %)	13 (6 %)	—
- в слизистой чашечек и лоханок почки	5 (15,2 %)	7 (17,5 %)	7 (15,6 %)	9 (14,8 %)	4 (11,1 %)	32 (14,9 %)	—
- в ткани селезёнки	2 (6,1 %)	3 (7,5 %)	4 (8,9 %)	7 (11,5 %)	2 (5,6 %)	18 (8,4 %)	—
- в ткани почки	1 (3 %)	2 (5 %)	2 (4,4 %)	6 (9,8 %)	3 (8,3 %)	14 (6,5 %)	—
- в других органах (надпочечники, тимус, печень и др.)	0 (0 %)	3 (7,5 %)	4 (8,9 %)	8 (13,1 %)	2 (5,6 %)	17 (7,9 %)	1-4*
Отёк мягкой мозговой оболочки	21 (63,6 %)	22 (56,4 %)	24 (53,3 %)	40 (69 %)	28 (77,8 %)	135 (64 %)	3-5*
Отёк мозга	29 (87,9 %)	39 (100 %)	43 (95,6 %)	55 (94,8 %)	32 (88,9 %)	198 (93,8 %)	1-2* 2-5*
Геморрагии в мягкой мозговой оболочке	1 (3,1 %)	4 (10,3 %)	7 (16,3 %)	12 (20 %)	4 (11,1 %)	28 (13,3 %)	1-4*
Периваскулярные геморрагии в мозге	6 (18,8 %)	12 (30,8 %)	8 (18,6 %)	17 (28,3 %)	7 (19,4 %)	50 (23,8 %)	—
Субплевральные кровоизлияния	16 (48,5 %)	18 (47,4 %)	22 (53,7 %)	33 (56,9 %)	9 (25,7 %)	98 (47,8 %)	3-5* 4-5**
Отёк лёгких	32 (97 %)	36 (92,3 %)	42 (93,3 %)	58 (96,7 %)	35 (97,2 %)	203 (95,3 %)	—
Очаги эмфиземы	16 (48,5 %)	22 (55 %)	30 (66,7 %)	34 (56,7 %)	24 (66,7 %)	126 (58,9 %)	—
Участки дистелектазов	3 (9,1 %)	6 (15,4 %)	5 (11,1 %)	10 (16,7 %)	11 (30,6 %)	35 (16,4 %)	1-5* 3-5*
Геморрагии, кровоизлияния в паренхиме лёгких	17 (53,1 %)	17 (43,6 %)	22 (53,7 %)	30 (51,7 %)	15 (42,9 %)	101 (49,3 %)	—
Субэпикардальные кровоизлияния	7 (21,2 %)	9 (23,1 %)	6 (13,6 %)	13 (22 %)	7 (19,4 %)	42 (19,9 %)	—
Содержимое полостей сердца: жидкая кровь	19 (61,3 %)	21 (52,5 %)	26 (60,5 %)	37 (61,7 %)	22 (62,9 %)	125 (59,8 %)	—

Признаки	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	По всем группам	До- стов. раз- личий
Содержимое полостей сердца: жидкая кровь+свёртки	10 (32,3 %)	16 (40 %)	14 (32,6 %)	19 (31,7 %)	10 (28,6 %)	69 (33 %)	—
Фрагментация мышечных волокон миокарда	13 (39,4 %)	14 (35 %)	11 (24,4 %)	23 (37,7 %)	17 (47,2 %)	78 (36,3 %)	3-5*
Контрактурные повреждения кардиомиоцитов	8 (24,2 %)	12 (30 %)	12 (26,7 %)	22 (36,1 %)	9 (25 %)	63 (29,3 %)	—
Миолиз	3 (9,1 %)	3 (7,5 %)	3 (6,7 %)	5 (8,2 %)	3 (8,3 %)	17 (7,9 %)	—
Отёк стромы миокарда	10 (30,3 %)	9 (22,5 %)	9 (20 %)	13 (21,3 %)	17 (47,2 %)	58 (27 %)	2-5* 3-5* 4-5*
Неравномерное кровенаполнение миокарда	14 (42,4 %)	15 (37,5 %)	23 (51,1 %)	30 (49,2 %)	27 (75 %)	109 (50,7 %)	1-5** 2-5** 3-5* 4-5*
Волнообразная деформация мышечных волокон миокарда	3 (9,1 %)	2 (5 %)	3 (6,7 %)	12 (19,7 %)	6 (16,7 %)	26 (12,1 %)	2-4*
Геморрагии в миокарде	2 (6,1 %)	3 (7,5 %)	3 (6,7 %)	5 (8,2 %)	9 (25 %)	22 (10,2 %)	1-5* 3-5* 4-5*
Острые дистрофические изменения кардиомиоцитов (неуточнённые)	7 (21,2 %)	5 (12,5 %)	8 (17,8 %)	11 (18 %)	5 (13,9 %)	36 (16,7 %)	—
Внутриклеточный отёк кардиомиоцитов	1 (3 %)	2 (5 %)	9 (20 %)	5 (8,2 %)	5 (13,9 %)	22 (10,2 %)	1-3* 2-3*
Обесцвечивание содержимого двенадцатиперстной кишки	1 (3 %)	1 (2,5 %)	5 (11,1 %)	4 (6,6 %)	4 (11,1 %)	15 (7 %)	—
Отёк ложа и стенки жёлчного пузыря	3 (9,1 %)	5 (12,5 %)	8 (17,8 %)	6 (9,8 %)	3 (8,3 %)	25 (11,6 %)	—
Переполнение мочевого пузыря	8 (24,2 %)	13 (32,5 %)	16 (35,6 %)	24 (39,3 %)	13 (37,1 %)	74 (34,6 %)	—
Примечание. Значимые различия при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ обозначены *, ** и *** соответственно.							

Первый признак в ряду «острых» нарушений — интенсивные разлитые синюшно-фиолетовые трупные пятна. Частота встречаемости этого признака высока во всех группах, наибольшее число отмечается в группе №2, в меньшей степени признак представлен в группах с малой концентрацией клозапина в крови. Внутрикожные кровоизлияния на фоне трупных пятен редко встречались в нашей выборке, всего в 8 случаях из 215 (3,8 %).

Синюшные трупные пятна умеренной интенсивности встречались реже, чем интенсивные — всего в 19 % случаев (по всем группам). Трупные пятна другого цвета (розовые, красноватые, а также синюшные, но слабо выраженные, мелкоостровчатые) встречались в случаях смерти от общего переохлаждения организма или от травмы с большой кровопотерей. Доля этих случаев в целом невелика (6,5 % — лица с комплексом признаков общего переохлаждения,

4,7 % —травмы, несовместимые с жизнью и ещё по одному случаю смерти от отравления оксидом углерода (угарным газом) и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода — по 0,5 %), но они очень показательны в отношении дифференциальной диагностики.

Синюшность и одутловатость лица встречались менее чем в трети случаев, а такой признак, как цианоз слизистых оболочек, чаще обращал на себя внимание экспертов — признак отмечен в 116 случаях, что составило 54,2 % по всей выборке. Мы учитывали также признак «экхимозы на слизистой оболочке рта», но такая локализация геморрагий была редкой — всего 2 случая из 215 (0,9 %). Цианоз лица и слизистых оболочек, одутловатость лица встречаются при различных видах быстро наступившей смерти, не являются показательными ни для одной из групп.

Во всех группах часто обращало на себя внимание полнокровие сосудов склер и конъюнктив, а в 11,2 % случаев выявлялись субконъюнктивальные экхимозы. Достоверных различий между группами по этим двум признакам выявлено не было.

В 20 случаях (9,3 %; отмечалось преобладание в группе №2) обнаруживались потёки буровато-коричневой жидкости из носа и рта. В 21 случае (9,8 %) находили следы непроизвольной дефекации, в единичных случаях — непроизвольного мочеиспускания и в одном — непроизвольного семяизвержения.

Признаки, свидетельствующие о прижизненном воздействии низкой температуры окружающей среды, при наружном исследовании встретились в 18 случаях (8,4 %): сокращение мошонки, подтянутость яичек к паховым каналам и др.

При наружном исследовании в 127 случаях (59,1 %) выявлялись повреждения. Это были во всех группах в основном ссадины и кровоподтёки лица и конечностей, полученные при падении пострадавших с высоты собственного роста. В 4 случаях наблюдались ушибленные раны головы, в 3 — резаные раны верхних конечностей.

В 10 случаях травма была причиной смерти (падение с большой высоты, железнодорожная травма, черепно-мозговая травма, полученная в бытовых условиях). Мы не учитывали подробно повреждения в этих случаях, потому что в нашей работе это нецелесообразно. Отмечались грубые, несовместимые с жизнью повреждения; в одном случае наблюдалось разможнение головы и полная эвентрация головного мозга.

Из 5 случаев механической асфиксии в одном обнаруживались странгуляционные борозды и перелом рожков подъязычной кости, это было убийство — сдавление петлей (остальные — аспирация рвотных масс (2 случая), обтурация дыхательных путей инородным телом, утопление).

В единичных случаях обнаруживались обморожения конечностей, у одного человека с отравлением оксидом углерода (угарным газом) — признаки посмертного обгорания тела.

Выделялась целая группа повреждений, которую можно было охарактеризовать как последствия реанимационных мероприятий. Среди них — инъекционные повреждения в области подкожных вен верхних конечностей, обнаружение катетеров в локтевых ямках и подключичных катетеров, переломы рёбер и грудины. О введении внутривенно лекарственных средств в ряде случаев имелась информация в сопроводительных документах. В 7 случаях инъекционные повреждения в локтевых ямках вкупе с другими данными были более характерны для лиц, допускающих немедицинское использование медицинских препаратов.

В некоторых случаях производился посмертный забор крови, а также изъятие больших берцовых костей, тогда об этом имелась соответствующая запись в сопроводительных документах, а у трупа обнаруживались точечные ранки и линейные разрезы в локтевых областях, в проекции внутренней яремной вены; разрезы на нижних конечностях.

При внутреннем исследовании трупа жидкое состояние крови обнаруживалось в большинстве случаев (97,7 %), с практически равной частотой встречаемости во всех группах. Кровенаполнение органов было различным. Чаще

обнаруживалось венозное полнокровие (более 60 % во всех группах), а также общее полнокровие органов. Неравномерное кровенаполнение (оценённое как макро-, так и микроскопически) было неодинаково выражено в разных группах с преобладанием в группе №1 (токсические и смертельные концентрации). Малокровие органов встречалось при большой кровопотере — в случаях смерти от механической травмы.

Во многих случаях в органах и тканях выявлялись мелко- и крупноточечные, мелкопятнистые геморрагии, гистологически — мелкоочаговые кровоизлияния. Геморрагии в мягких тканях волосистой части головы чаще встречались в группах с токсическими концентрациями клозапина: если объединить 1-ю и 2-ю группы под названием «выше пороговых», то доля кровоизлияний данной локализации в этих группах будет 20,5 %, что больше, чем в остальных группах. Периваскулярные геморрагии в веществе головного мозга встречались чаще, чем геморрагии в мягкой мозговой оболочке (это может быть связано с частым отсутствием данной оболочки в гистопрепарате мозга). Геморрагии в веществе мозга чаще встречались в группе №2 (30,8 %).

Нередко в нашем материале обнаруживались пятна Тардье, субплевральные кровоизлияния встречались более чем в 2 раза чаще субэпикардальных. Частота встречаемости субплевральных кровоизлияний была высокой во всех группах, кроме последней, пятой — там она составила 25,7 % (в остальных — от 47,4 до 56,9 %). Субэпикардальные кровоизлияния чаще встречались в группе №2 (23,1 %).

В группе №2 выше и частота геморрагий в слизистой почечных чашечек и лоханок (17,5 %). Часто в группах с токсическими концентрациями клозапина встречались также геморрагии в ткани поджелудочной железы (35 % в группе №2) и в слизистой желудка (33,3 % в группе №1). Интраальвеолярные геморрагии встречались во всех группах примерно в половине случаев. В других органах (надпочечники, тимус, щитовидная железа, гипофиз и др.) геморрагии обнаруживались реже: указанные органы в повседневной практической дея-

тельности берут на судебно-гистологическое исследование только по показаниям, а геморрагии часто бывают мелкими и невооружённым глазом не видны.

Описанные геморрагии имеют гипоксическое происхождение и также являются неспецифичным признаком. Они выглядят обычно как группы чётко контурирующихся (при отсутствии гнилостных изменений) эритроцитов, располагающихся, как правило, периваскулярно — когда в срез попадает сосуд. Клеточной реакции на эти кровоизлияния обычно не отмечается, потому что они, как правило, возникают за непродолжительный промежуток времени до смерти.

Неотъемлемое составляющее гемоциркуляторных нарушений — явления отёка органов, что мы и наблюдали в нашем материале. Отёк мягкой мозговой оболочки встречался во всех группах более чем в половине случаев, а частота встречаемости отёка головного мозга и лёгких приближалась к 100 %; так, в группе №2 отёк мозга выявлялся во всех случаях, где оценить представилось возможным. Реже мы отмечали наличие отёка стромы печени, поджелудочной железы и других органов.

Другие проявления гемоциркуляторных нарушений: спазм артерий мелкого калибра и артериол, парез венул, сепарация плазмы от эритроцитов, сладжирование эритроцитов и др., — встречались часто, в разных комбинациях друг с другом (в 70,2 % в целом по выборке).

На нашем материале не представилось возможным подсчитать частоту встречаемости дистрофических изменений нейронов: специальные окраски в рядовых случаях подозрения на отравление или сердечную смерть не назначались, а без них многие эксперты-гистологи не дифференцировали эти острые нарушения. В отдельных случаях выраженных изменений (15, что составило 7,0 %) имелись записи «острая дистрофия нейронов» или «дистрофические изменения нейронов с ишемическими изменениями и появлением клеток-теней».

Очаги пневмонии в нашей выборке были зафиксированы лишь в 7 случаях (3,3 %). По данным литературы, пневмония — основное осложнение отравлений клозапином [24]. Вероятность её возникновения зависит от степени по-

ражения организма токсическим агентом (при наличии комы, при необходимости применения искусственной вентиляции лёгких пневмония возникает чаще, чем при лёгких случаях отравлений) [24]. Ещё одно важное условие развития пневмонии — время переживания отравления. В работе Т.В. Ермохиной указано: «В 11,3 % случаев у лиц с экспозицией токсиканта более 20 ч пневмонии регистрировались уже при поступлении в стационар, но наибольшая их частота была отмечена через $2,2 \pm 0,2$ суток от момента госпитализации больных» [24]. В нашей выборке случаев с оказанием медицинской помощи в стационаре было мало, и мы полагаем, что при «истинных» отравлениях смерть наступала в основном в токсикогенную фазу и пневмония не успевала развиваться.

В 19 случаях в целом по выборке отмечалась гидропическая дистрофия гепатоцитов (8,8 %). Выделительный нефроз выявлялся в 18 случаях (8,4 %). В 5 случаях (2,3 %) определялись острые эрозии желудка. Делипоидизация клеток коры надпочечника встречалась всего в 7 случаях (3,3 %), поскольку надпочечник редко берут на гистологическое исследование.

В полостях сердца в большинстве случаев находилась жидкая кровь, это прослеживалось во всех группах; в трети случаев, наряду с жидкой кровью, в сердце были свёртки, преимущественно мелкие красного цвета. Полости сердца во многих случаях были расширены (см. таблицу 4.7), но лишь в единичных случаях было указано, какие именно отделы (как правило, присутствовала общая формулировка «полости сердца расширены», из-за этого было не совсем ясно, с чем связано расширение).

Частота встречаемости фрагментации мышечных волокон миокарда была достоверно выше в группе №5 и составляла 47,2 %. Контрактурные повреждения кардиомиоцитов чаще встречались в группе №4 (36,1 %). Волнообразная деформация мышечных волокон также наиболее часто наблюдалась в группе №4 (19,7 %), различия достоверны. Отёк стромы миокарда, геморрагии периваскулярно и в строме миокарда достоверно чаще обнаруживались в группе №5 (47,2 % — отёк, 25 % — геморрагии). Частота выявления такого признака, как неравномерное кровенаполнение миокарда, также наиболее высока в группе

№5 и составляет 75 % (различия достоверны по отношению ко всем остальным группам).

Частота миолиза была несколько выше в группе №1, но миолиз вообще редко встречался в нашей выборке (всего 17 случаев из 215, 7,9 %). Острые дистрофические изменения кардиомиоцитов (без уточнения) чаще отмечались также в группе №1 (21,2 %).

Мозаичный внутриклеточный отёк кардиомиоцитов чаще встречался в группе №3 (20 %), данный признак ассоциируется у нас с прижизненным воздействием холодового фактора внешней среды, а в комплексе с другими известными признаками (пятна Вишневого, отсутствие аутолиза поджелудочной железы и др.) — со смертью от холодовой травмы.

Таким образом, в сердечной мышце отмечаются разнообразные острые изменения преимущественно в группах 4 и 5, то есть среди концентраций «ниже пороговых», и различия с другими группами по многим из этих признаков достоверны.

Завершая эту часть нашей работы, хотелось бы проверить, насколько выражены признаки, характерные для смертельного отравления этиловым спиртом? Мы отмечали частоту встречаемости обесцвечивания содержимого двенадцатиперстной кишки, отёка ложа и стенки жёлчного пузыря, переполнения мочевого пузыря. Достоверных различий между группами не выявлено ни по одному из этих признаков, обесцвечивание содержимого кишки и отёк ложа и стенки жёлчного пузыря встречались относительно редко, переполнение мочевого пузыря в целом — чаще. При высоких концентрациях клозапина данные признаки встречались реже: по нашему мнению, это связано с тем, что случаи с большой концентрацией — чаще суициды с помощью высоких доз клозапина или нескольких психотропных препаратов в больших дозах, этиловый спирт для таких случаев не характерен. Сочетание «этанол + клозапин» не является способом выбора у тех, кто решил свести счёты с жизнью: это сочетание неоднозначно по своему действию на организм — может привести, а может и не привести к желаемому ими результату.

В целом, проанализировав все случаи с позиций «острых» нарушений, с уверенностью можно сделать вывод: большинство случаев — это случаи быстро наступившей смерти; признаки, характерные для неё, выявляются часто, складываются в цельную картину, встречаются во всех группах. Если объединить первую группу со второй (токсические и смертельные концентрации), а четвёртую с пятой (ниже пороговых), то можно отметить некоторые закономерности. В группах со смертельными и токсическими концентрациями клозапина чаще встречаются интенсивные разлитые синюшно-фиолетовые трупные пятна, чаще обнаруживаются геморрагии в мягких тканях головы и внутренних органах (в веществе головного мозга, в слизистой оболочке почечных чашечек и лоханок, в ткани поджелудочной железы, в слизистой оболочке желудка), чаще встречается отёк мозга и т.д., — в целом гемоциркуляторные нарушения выражены сильнее, они носят генерализованный характер.

В группах с низкими концентрациями клозапина или с отсутствием вещества в крови (ниже пороговых, гр. 4 и 5) отмечается бóльшая выраженность признаков, косвенно свидетельствующих о сердечной смерти: здесь выше частота фрагментации, волнообразной деформации мышечных волокон миокарда и контрактурных повреждений кардиомиоцитов; они являются признаками аритмий, хотя и неспецифичными [32, 87]. В этих же группах во многих случаях обращает на себя внимание неравномерное кровенаполнение миокарда, чаще встречается отёк стромы миокарда и геморрагии в ней. Практически по всем этим признакам имеются достоверные различия с другими группами. В группах №4 и №5 также представлена картина признаков быстро наступившей смерти по другим органам, но речь скорее идёт о быстрой сердечной смерти.

Масса органов может изменяться по разным причинам: она может увеличиваться из-за отёка, уменьшаться при атрофии различного генеза и др., поэтому данную характеристику мы не включили в таблицу острых нарушений, а поместили отдельно (табл. 4.6). Здесь же рассмотрим частоту выявления некоторых признаков хронической экзогенной интоксикации (данные по сердцу будут представлены в табл. 4.7). В нашей работе следует уделить внимание дан-

ным признакам для представления о том, как часто клозапин поступал в организм с ослабленными детоксикационными возможностями, со структурными изменениями миокарда.

Для некоторых признаков мы также отмечали, встречались ли они при макро- и микроскопическом исследовании или только при гистологическом исследовании; так мы пытались выявить процент минимальных изменений, которые видны только под микроскопом. Самый большой процент минимальных изменений мы можем видеть в отношении признака «хронический гепатит».

Таблица 4.6

Масса органов и частота встречаемости некоторых признаков хронической экзогенной интоксикации в нашей выборке

Признаки Количественные показатели в виде $X \pm m$, прочие – Абс. (%)	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	По всем группам (нижняя строка — найдено только при гистологии)	Достоверность различий между группами
Масса головного мозга, норма 1250–1375	1344±26	1366±20	1362±16	1361±18	1375±17	—	—
< 1250	10 (33,3 %)	6 (16,7 %)	5 (11,4 %)	10 (18,5 %)	5 (14,3 %)	36 (18,1 %)	1-3*
От 1250 до 1375	8 (26,7 %)	11 (30,6 %)	20 (45,5 %)	21 (38,9 %)	10 (28,6 %)	70 (35,2 %)	—
≥ 1375	12 (40 %)	19 (52,8 %)	19 (43,2 %)	23 (42,6 %)	20 (57,1 %)	93 (46,7 %)	—
Масса левого лёгкого, норма 325–480 г	570±25	607±22	528±28	572±18	562±27	—	2-3*
Масса правого лёгкого, норма 360–570 г	638±25	685±26	588±29	646±18	630±29	—	2-3*
Масса левого лёгкого: <325	1 (3,4 %)	0 (0 %)	3 (9,4 %)	1 (2,1 %)	1 (3,2 %)	6 (3,5 %)	—
325–480 г	6 (20,7 %)	5 (16,1 %)	8 (25 %)	9 (18,8 %)	9 (29 %)	37 (21,6 %)	—
≥ 480	22 (75,9 %)	26 (83,9 %)	21 (65,6 %)	38 (79,2 %)	21 (67,7 %)	128 (74,9 %)	—
Масса правого лёгкого: < 360	1 (3,4 %)	0 (0 %)	3 (9,4 %)	1 (2,1 %)	1 (3,2 %)	6 (3,5 %)	—
360–570 г	9 (31 %)	8 (25,8 %)	11 (34,4 %)	11 (22,9 %)	10 (32,3 %)	49 (28,7 %)	—
≥570	19 (65,5 %)	23 (74,2 %)	18 (56,3 %)	36 (75 %)	20 (64,5 %)	116 (67,8 %)	—
Масса печени, норма до 1600 г	1899±72	2064±85	2048±70	2026±63	2006±87	—	—
< 1600	8 (25 %)	7 (20,6 %)	8 (17,8 %)	7 (12,7 %)	3 (9,4 %)	33 (16,7 %)	—
≥1600	24 (75 %)	27 (79,4 %)	37 (82,2 %)	48 (87,3 %)	29 (90,6 %)	165 (83,3 %)	—
Масса селезёнки, норма 150–180 г	203±23	207±19	179±13	196±17	197±23	-	—
< 150	15 (46,9 %)	13 (39,4 %)	17 (40,5 %)	23 (44,2 %)	14 (43,8 %)	82 (42,9 %)	—
От 150 до 180	4 (12,5 %)	7 (21,2 %)	14 (33,3 %)	10 (19,2 %)	4 (12,5 %)	39 (20,4 %)	—
≥ 180	13 (40,6 %)	13 (39,4 %)	11 (26,2 %)	19 (36,5 %)	14 (43,8 %)	70 (36,6 %)	—

Признаки Количественные показатели в виде $X \pm m$, прочие – Абс. (%)	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	По всем группам (нижняя строка — найдено только при гистологии)	Достоверность различий между группами
Фиброз мягкой мозговой оболочки	26 (78,8 %)	32 (82,1 %)	29 (64,4 %)	47 (81 %)	26 (72,2 %)	160 (75,8 %) Только гистол.- 24 (11,2 %)	—
Расширение желудочков головного мозга	7 (3,3 %)	3 (1,4 %)	14 (6,5 %)	15 (7,0 %)	8 (3,7 %)	47 (21,9 %)	—
Жировая дистрофия гепатоцитов	28 (84,8 %)	35 (87,5 %)	39 (86,7 %)	54 (90 %)	35 (97,2 %)	191 (89,3 %) Только гистол.- 19 (8,8 %)	—
Хронический гепатит	13 (39,4 %)	16 (40 %)	23 (51,1 %)	30 (50,8 %)	22 (61,1 %)	104 (48,8 %) Только гистол.- 92 (42,8 %)	—
Фиброз поджелудочной железы	17 (51,5 %)	28 (70 %)	24 (53,3 %)	30 (49,2 %)	19 (52,8 %)	118 (54,9 %) Только гистол.- 55 (25,6 %)	2-4*
Липоматоз поджелудочной железы	16 (48,5 %)	25 (62,5 %)	24 (53,3 %)	36 (60 %)	18 (50 %)	119 (55,6 %) Только гистол.- 28 (13,0 %)	—
Хронический бронхит	14 (42,4 %)	19 (47,5 %)	18 (40 %)	22 (36,7 %)	12 (33,3 %)	85 (39,7 %) Только гистол.- 25 (11,6 %)	—
Пневмосклероз	9 (27,3 %)	15 (37,5 %)	8 (17,8 %)	21 (34,4 %)	10 (27,8 %)	63 (29,3 %)	2-3*

Примечание. Значимые различия при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ обозначены *, ** и *** соответственно.

Средняя масса головного мозга была в пределах нормы (ближе к верхней границе) во всех группах, в группе №5 — на верхней границе. При более детальном рассмотрении обнаружилось, что в 93 случаях (46,7 % от 215) масса головного мозга выше нормы. Ранее мы упоминали о высокой частоте встречаемости отёка головного мозга, но по массе сложно судить об отёке — может быть, у человека этот показатель был ниже нормы, а при отёке мозга вес увеличился. Уменьшенный в размерах, с признаками атрофии мозг встречался редко, комплекс признаков энцефалопатии выявлялся всего в 3,3 % случаев во всей выборке. А отдельные признаки энцефалопатии (например, расширение желудочков головного мозга, фиброз мягкой мозговой оболочки) встречались чаще (см. табл. 4.6); редко имелась информация о глиозе вещества головного мозга. Иногда в мозге наблюдалось периваскулярное расположение глыбок буроватого пигмента — следов бывших ранее геморрагий.

Во всех группах средняя масса как правого, так и левого лёгкого превышала норму примерно на 100 г. Увеличение массы лёгких, как мы полагаем,

происходило за счёт отёка. Среди всех групп ближе к норме этот показатель был в группе №3, меньше нормы масса лёгких была только в 6 случаях (3,5 %).

Средняя масса печени во всех группах превышала норму на 300-400 г, и здесь основная причина в другом — в высокой частоте встречаемости дистрофических и хронических воспалительных изменений в печени (обусловленных в основном злоупотреблением алкоголем и другими веществами [55, 67, 83]), при которых происходит увеличение её массы. Венозное полнокровие печени также имело значение для повышения массы.

Уменьшение массы печени имело место в 33 (16,7 %) случаях по выборке в целом, а морфологически формирующийся цирроз выявлялся в 10 случаях (4,7 %), сформированный — в 3 (1,4 %). В одном случае при наличии у женщины сформированного цирроза печени было обнаружено варикозное расширение вен пищевода, кровотечение из которых явилось причиной смерти.

Средняя масса селезёнки в четырёх группах превышала норму примерно на 20 г, а в группе №3 была вблизи верхней границы нормы. В ряде случаев генез увеличения массы смешанный: по причине венозного полнокровия и за счёт гиперплазии селезёнки, которая наблюдается при хронической экзогенной интоксикации и отмечалась в нашей выборке в 14,4 % случаев. В некоторых случаях наблюдалось выраженное увеличение в равной степени как массы печени, так и селезёнки (гепатоспленомегалия).

Между увеличением массы сердца, печени, селезёнки выявлены прямые корреляционные связи (печень-сердце $r_s=0,39$; печень-селезёнка $r_s=0,27$; сердце-селезёнка $r_s=0,14$, $p<0,05$), что может свидетельствовать о поражении нескольких органов-мишеней источником хронической экзогенной интоксикации (алкоголем, наркотиками и др.). А массы головного мозга и лёгких коррелируют между собой (левое лёгкое-головной мозг: $r_s=0,19$ и правое лёгкое-головной мозг: $r_s=0,21$, $p<0,05$), нет значимой корреляции массы данных органов с массой сердца, есть небольшие (r_s в пределах 0,18–0,30, $p<0,05$) прямые корреляционные связи массы мозга и лёгких с печенью и селезёнкой (это может быть следствием увеличения массы из-за полнокровия).

Фиброз мягкой мозговой оболочки, фиброз и липоматоз поджелудочной железы, хронический бронхит и пневмосклероз чаще встречались в группе №2. Патологические изменения в печени чаще встречались в группах №4 и №5. Жировая дистрофия гепатоцитов обнаруживалась чаще, чем группа признаков хронического гепатита. Выраженность жировой дистрофии в пределах гистопрепаратов была различной: от очаговой до распространённой. Мы не выделяли группы с мелко-, крупнокапельной жировой дистрофией, потому что в нашей выборке не было стандартизованного подхода, исследования проводили различные эксперты, одни считали нужным указать это, другие — нет, и результаты подсчётов были бы не совсем верными. Нашей задачей здесь было показать, как часто встречаются эти признаки вообще. Частота встречаемости некоторых признаков занижена: не все органы присылают на гистологическое исследование, а макроскопически те или иные изменения и заболевания не всегда видны. Например, хронический гастрит в нашей выборке отмечался всего лишь в 24 случаях (11,2 %).

Фиброз и липоматоз поджелудочной железы встречался гораздо чаще, чем хронический панкреатит. У 2 человек на фоне выраженных хронических изменений железы наблюдался геморрагический панкреонекроз, который и стал в этих случаях причиной смерти.

Также мы обращали внимание на наличие у погибших эндокринопатий: во всей выборке изменения в нескольких эндокринных железах, выявляемые при микроскопическом исследовании, обнаружили у 28 человек (13,0 %). Чаще встречались анизотрофический щитовидной железы (микро- и макро-), аденоматозная гиперплазия клеток коры надпочечника, очаговая гиперплазия эндокриноцитов аденогипофиза — в различном сочетании между собой и в комбинации с гиперплазией фолликулов селезёнки, с явлением персистенции тимуса.

Отечественными авторами [55, 67, 103] были выделены и разграничены признаки, более характерные для хронической алкогольной или хронической наркотической интоксикации. Ориентируясь на них, можно сказать, что в

нашем материале преобладали лица с хронической алкогольной интоксикацией. Погибшие с хронической наркоманией также встречались в нашей выборке. Среди них мы наблюдали один редкий и интересный случай: мужчина 29-ти лет, в отношении которого даже по одной микроскопической картине можно было предположить, что он в течение длительного времени употреблял наркотические вещества, содержащие различные примеси. У него имелись множественные гранулёмы инородных тел в лёгких с обилием мелких игольчатых оптически прозрачных инородных частиц в цитоплазме гигантских клеток. В строме миокарда в единичных полях зрения мы также обнаружили гигантские многоядерные клетки инородных тел (приложение Б, микрофото 20) с аналогичными очень мелкими инородными телами в цитоплазме, с наличием перифокально лимфоцитов, единичных макрофагов и нейтрофилов; наблюдался умеренный отёк стромы миокарда и умеренно выраженные дистрофические изменения кардиомиоцитов. Гигантские многоядерные клетки инородных тел в лёгких — обычное явление для наркомана, вводящего вещества внутривенно, но присутствие их в миокарде — довольно редкий факт. Описанные изменения укладываются в гистологическую картину миокардита. Кроме этого, в данном случае отмечался неравномерный сетчатый кардиосклероз, наблюдались очаговые разрастания жировой ткани среди хаотично расположенных кардиомиоцитов.

Кроме описанного случая, гранулёмы инородных тел в лёгких встретились ещё у 4 человек (вместе с ним — 2,3 %).

В нашем материале имелся случай острого мегаколона при отравлении клозапином. Подобное уже было ранее описано в литературе [112]. В нашем случае труп мужчины 48-ми лет был найден в квартире без признаков насильственной смерти. На лице у него были следы буро-зеленоватых рвотных масс, аналогичные массы находились в просвете пищевода и дыхательных путей. В желудке и на всём протяжении тонкого и толстого кишечника было обнаружено большое количество буро-зеленоватой мутной жидкости с выраженным ихорозным запахом, просвет желудка и всего кишечника был резко расширен,

слизистая оболочка желудка и кишечника в большинстве отделов была бледно-серая, тусклая, с малокровными сосудами, складчатость отсутствовала; слизистая оболочка поперечной ободочной кишки была красно-розовая, с полнокровными сосудами, тусклая, с единичными синюшно-красными кровоизлияниями на всю толщу стенки. Концентрация клозапина в крови у этого мужчины была на уровне токсической.

У двоих погибших были обнаружены опухоли: аденокарцинома поджелудочной железы и гипернефроидный рак почки. Злокачественная опухоль с метастазами явилась причиной суицидальной попытки женщины, как было указано в её предсмертной записке; во втором случае гипернефроидный рак был случайной находкой при аутопсии.

Теперь подробнее обсудим изменения в сердце, которые, на наш взгляд, являются важными для решения поставленных в нашей работе вопросов. В табл. 4.7 представлены показатели, которые обычно отмечаются при проведении аутопсии.

Таблица 4.7

Состояние сердца и венечных артерий у погибших в целом по выборке и в каждой группе (нормативные значения в таблице приведены по источнику: Автандилов Г.Г., «Основы патологоанатомической практики», 1998 [1])

Признаки Количественные показатели в виде $X \pm m$, прочие – Абс. (%)	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	По всем группам	Дост. раз- личий
Размер сердца 1 (мужчины). Норма 8,5-9,0 см	12,4±0,32	11,5±0,24	11,6±0,23	11,8±0,21	11,8±0,30	—	1-2* 1-3*
Размер сердца 1 (женщины). Норма 8,0-8,5 см	10,9±0,52	10,8±0,84	12±0,82	10,5±0,76	11,5±0,76	—	—
Размер сердца 2 (мужчины). Норма 9,2 - 10,5 см	11,4±0,40	11,1±0,22	10,9±0,20	11,1±0,21	10,7±0,33	—	—
Размер сердца 2 (женщины). Норма 8,5 - 9,2 см	10,8±0,38	10,3±0,68	9,8±1,01	9,7±1,09	10,3±0,33	—	—
Размер сердца 3 (мужчины). Норма 3,5-4,5 см	6,0±0,37	6,0±0,22	6,1±0,22	6,3±0,15	6,5±0,18	—	—
Размер сердца 3 (женщины). Норма 3,2-4,0 см	6,0±0,63	5,1±0,70	5,4±0,82	4,9±0,10	6,8±1,09	—	—
Масса сердца (мужчины). Норма — до 320 г	396±17,3	394±10,1	411±9,3	399±9,6	411±12,1	—	—
Масса сердца (мужчины) < 320 г	3 (13,6 %)	4 (11,8 %)	1 (2,6 %)	5 (8,8 %)	5 (15,2 %)	18 (9,7 %)	—
Масса сердца (мужчины) ≥320 г	19 (86,4 %)	30 (88,2 %)	38 (97,4 %)	52 (91,2 %)	28 (84,8 %)	167 (90,3 %)	—
Масса сердца (женщины). Норма — до 285 г	378±32	345±44	380±44	328±58	330±15	—	—
Масса сердца (женщины) < 285 г	2 (20 %)	1 (20 %)	0 (0 %)	1 (33,3 %)	0 (0 %)	4 (14,8 %)	—

Признаки Количественные показатели в виде X ± m, прочие – Абс. (%)	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	По всем группам	Дост. раз- личий
Масса сердца (женщины) ≥285 г	8 (80 %)	4 (80 %)	6 (100 %)	2 (66,7 %)	3 (100 %)	23 (85,2 %)	—
Верхушка сердца: закруглена	9 (27,3 %)	11 (27,5 %)	13 (28,9 %)	25 (41 %)	7 (19,4 %)	65 (30,2 %)	4-5*
Верхушка сердца: заострена	3 (9,1 %)	1 (2,5 %)	3 (6,7 %)	2 (3,3 %)	0 (0 %)	9 (4,2 %)	4-5*
Кол-во эпикардиального жира: 1 — малое;	12 (37,5 %)	10 (25,6 %)	14 (31,1 %)	21 (34,4 %)	9 (25 %)	66 (31 %)	—
2 — умеренное;	16 (50 %)	18 (46,2 %)	16 (35,6 %)	25 (41 %)	15 (41,7 %)	90 (42,3 %)	—
3 — большое	4 (12,5 %)	10 (25,6 %)	15 (33,3 %)	15 (24,6 %)	12 (33,3 %)	56 (26,3 %)	1-5*
Консистенция миокарда: плот- ноэластическое сердце	9 (28,1 %)	13 (37,1 %)	25 (58,1 %)	34 (55,7 %)	19 (52,8 %)	100 (48,3 %)	1-3* 1-4* 1-5*
Консистенция миокарда: дряб- ловатое, дряблое сердце	20 (62,5 %)	21 (60 %)	18 (41,9 %)	27 (44,3 %)	17 (47,2 %)	103 (49,8 %)	—
Расширение полостей сердца (равномерное)	22 (68,8 %)	24 (60 %)	31 (68,9 %)	45 (73,8 %)	27 (75 %)	149 (69,6 %)	—
Фиброз эпикарда	3 (9,1 %)	6 (15,4 %)	2 (4,5 %)	4 (6,8 %)	4 (11,1 %)	19 (9 %)	—
Фиброз эндокарда	15 (45,5 %)	16 (41 %)	15 (33,3 %)	26 (42,6 %)	19 (52,8 %)	91 (42,5 %)	—
Толщина правого желудочка Норма 0,2–0,4 см	0,38±0,05	0,36±0,02	0,38±0,02	0,36±0,01	0,43±0,03	—	2-5* 4-5*
Толщина правого желудочка: <0,2 см	4 (12,1 %)	6 (15 %)	3 (6,8 %)	4 (6,8 %)	1 (2,8 %)	18 (8,5 %)	—
0,2–0,4 см	24 (72,7 %)	28 (70 %)	28 (63,6 %)	44 (74,6 %)	22 (61,1 %)	146 (68,9 %)	—
≥ 0,4 см	5 (15,2 %)	6 (15 %)	13 (29,5 %)	11 (18,6 %)	13 (36,1 %)	48 (22,6 %)	—
Толщина левого желудочка. Норма 0,7–1,2 см	1,52±0,05	1,49±0,03	1,57±0,04	1,58±0,04	1,63±0,05	—	2-5*
Толщина левого желудочка: от 0,7 до 1,2 см	6 (18,2 %)	4 (10 %)	4 (9,1 %)	3 (5,1 %)	3 (8,3 %)	20 (9,4 %)	—
≥1,2 см	27 (81,8 %)	36 (90 %)	40 (90,9 %)	56 (94,9 %)	33 (91,7 %)	192 (90,6 %)	—
Гипертрофия сосочковых и/или трабекулярных мышц	5 (15,2 %)	14 (35 %)	25 (55,6 %)	33 (54,1 %)	12 (33,3 %)	89 (41,4 %)	1-3*** 1-4***
Кардиосклероз и липоматоз в сердце							
Сетчатый кардиосклероз	24 (72,7 %)	21 (52,5 %)	22 (48,9 %)	28 (45,9 %)	18 (50 %)	113 (52,6 %)	1-3* 1-4*
Периваскулярный кардиосклероз	19 (57,6 %)	21 (52,5 %)	26 (57,8 %)	32 (52,5 %)	23 (63,9 %)	121 (56,3 %)	—
Мелкоочаговый кардиосклероз	8 (24,2 %)	12 (30 %)	15 (33,3 %)	22 (36,1 %)	15 (41,7 %)	72 (33,5 %)	—
Периваскулярный липоматоз в миокарде	5 (16,7 %)	9 (23,1 %)	6 (15 %)	14 (28,6 %)	5 (16,1 %)	39 (20,6 %)	—
Липоматоз стромы миокарда	13 (43,3 %)	14 (35,9 %)	20 (50 %)	18 (36,7 %)	9 (29 %)	74 (39,2 %)	—
Состояние кардиомиоцитов							
Гипертрофия кардиомиоцитов	12 (36,4 %)	16 (40 %)	17 (37,8 %)	28 (45,9 %)	22 (61,1 %)	95 (44,2 %)	1-5* 3-5*
Атрофия кардиомиоцитов	2 (6,1 %)	1 (2,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (1,4 %)	—
Сочетание гипертрофии и атрофии кардиомиоцитов	18 (54,5 %)	21 (52,5 %)	27 (60 %)	31 (50,8 %)	14 (38,9 %)	111 (51,6 %)	—
Дистрофия миокарда (неуточнённая)	20 (60,6 %)	21 (52,5 %)	26 (57,8 %)	34 (55,7 %)	21 (58,3 %)	122 (56,7 %)	—

Признаки Количественные показатели в виде $X \pm m$, прочие – Абс. (%)		Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	По всем группам	Дост. раз- личий
Состояние венечных артерий								
Нет сужения венечных артерий		14 (42,4 %)	15 (37,5 %)	19 (42,2 %)	14 (23 %)	11 (30,6 %)	73 (34 %)	—
Нестенозирующий коронаросклероз		17 (51,5 %)	22 (55 %)	25 (55,6 %)	38 (62,3 %)	19 (52,8 %)	121 (56,3 %)	—
Стенозирующий коронаросклероз		2 (6,1 %)	3 (7,5 %)	1 (2,2 %)	9 (14,8 %)	6 (16,7 %)	21 (9,8 %)	3-4* 3-5*
Стадия атеросклероза венечных артерий	1	4 (12,1 %)	7 (17,5 %)	9 (20 %)	14 (23 %)	4 (11,1 %)	38 (17,7 %)	—
	2	12 (36,4 %)	14 (35 %)	17 (37,8 %)	24 (39,3 %)	14 (38,9 %)	81 (37,7 %)	—
	3	1 (3 %)	2 (5 %)	1 (2,2 %)	5 (8,2 %)	1 (2,8 %)	10 (4,7 %)	—
	4	1 (3 %)	2 (5 %)	0 (0 %)	4 (6,6 %)	6 (16,7 %)	13 (6 %)	3-5**
	Нет атеросклероза	15 (45,5 %)	15 (37,5 %)	18 (40 %)	14 (23 %)	11 (30,6 %)	73 (34 %)	1-4*
Степень атеросклероза венечных артерий	1	6 (20 %)	12 (30,8 %)	11 (24,4 %)	17 (27,9 %)	6 (16,7 %)	52 (24,6 %)	—
	2	7 (23,3 %)	6 (15,4 %)	9 (20 %)	15 (24,6 %)	3 (8,3 %)	40 (19 %)	—
	3	1 (3,3 %)	2 (5,1 %)	6 (13,3 %)	9 (14,8 %)	8 (22,2 %)	26 (12,3 %)	1-5* 2-5*
	4	0 (0 %)	3 (7,7 %)	1 (2,2 %)	5 (8,2 %)	8 (22,2 %)	17 (8,1 %)	1-5** 3-5**
	5	1 (3,3 %)	1 (2,6 %)	0 (0 %)	1 (1,6 %)	0 (0 %)	3 (1,4 %)	—
	Нет атеросклероза	15 (50 %)	15 (38,5 %)	18 (40 %)	14 (23 %)	11 (30,6 %)	73 (34,6 %)	1-4*
Заболевание сердца								
КМП		27 (81,8 %)	21 (52,5 %)	25 (55,6 %)	28 (45,9 %)	19 (52,8 %)	120 (55,8 %)	1-2* 1-3* 1-4*** 1-5*
Некоторые признаки КМП		1 (3 %)	5 (12,5 %)	5 (11,1 %)	6 (9,8 %)	7 (19,4 %)	24 (11,2 %)	—
Отдельные признаки КМП		1 (3 %)	6 (15 %)	5 (11,1 %)	6 (9,8 %)	1 (2,8 %)	19 (8,8 %)	—
ИБС		2 (6,1 %)	5 (12,5 %)	1 (2,2 %)	5 (8,2 %)	6 (16,7 %)	19 (8,8 %)	3-5*
ГБ		0 (0 %)	0 (0 %)	3 (6,7 %)	3 (4,9 %)	0 (0 %)	6 (2,8 %)	—
Нет заболевания, нет отдельных признаков заболевания		1 (3 %)	2 (5 %)	4 (8,9 %)	4 (6,6 %)	1 (2,8 %)	12 (5,6 %)	—
Примечание. Значимые различия при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ обозначены *, ** и *** соответственно.								

При изучении показателей массы и размеров сердца было выявлено, что средние размеры и масса сердца увеличены во всех группах как у мужчин, так и у женщин (при сравнении с нормативными значениями от 1948 г., приведёнными в широко известном руководстве Г.Г. Автандилова, которым пользуются многие эксперты [1]). Мы интересовались данными по акселерации: так, у подростков Москвы к началу 1970-х годов вертикальный размер сердца увеличился примерно на 2 см по сравнению с 1930-ми годами [45].

Мы обратились к более современным источникам. В пособии для врачей Л.Б. Митрофанова и Х.К. Аминова (1998) приведены данные по размерам и массе сердца, более близкие к нашей действительности: длина сердца (размер 1) — 10–15 см у взрослых, ширина (размер 2) — 8–11 см, толщина (размер 3) — 6–8,5 см [49]. Если применить к нашей выборке эти нормы, то длина сердца (размер 1) больше 15 см всего у 6 человек (2,8 %), ширина (размер 2) больше 11 см в 81 случае из 215 (37,7 %), а толщина (размер 3) длиннее 8,5 см в 9 случаях (4,2 %). И если подсчитать количество лиц, у которых увеличен хотя бы один размер, эта цифра составит 85 (39,5 %).

Масса сердца, как известно из литературы, весьма неточна как показатель гипертрофии миокарда, поскольку она зависит от пола, возраста, массы тела, площади поверхности тела, роста и др.; нормативные значения массы сердца, по данным разных авторов, колеблются в значительных пределах [49]. Л.Б. Митрофанова и Х.К. Аминова пишут: «Наш опыт показал, что для оценки гипертрофии целесообразно использовать критерии А.М. Лифшица (1984): масса сердца у мужчин в норме от 273 до 374 г, у женщин — от 236 до 325 г. Гипертрофия миокарда констатируется при массе сердца более 380 г» [49].

Если взять это значение (масса сердца более 380 г) как показатель гипертрофии миокарда, то в нашей выборке у 122 человек из 215 (56,7 %) обнаруживалась гипертрофия. Микроскопически примерно в половине этих случаев обнаруживалось сочетание гипертрофии и атрофии кардиомиоцитов в одних и тех же полях зрения. Такое сочетание среди заболеваний сердца более характерно для кардиомиопатии. Только атрофия кардиомиоцитов без сочетания с гипертрофией встречалась во всей выборке в единичных случаях.

Обратил на себя внимание признак, изначально не планируемый в учётной таблице: гипертрофия сосочковых и/или трабекулярных мышц. Этот показатель встречался во всей выборке в 89 случаях (41,4 %), выявлены достоверные различия между группами (высокие значения частоты встречаемости в группах №3 и №4).

Средние значения толщины левого желудочка превышали норму во всех группах. Тот же показатель для правого желудочка в четырёх группах был в пределах нормы, а в группе №5 был несколько повышен.

Верхушка сердца была в 30,2 % случаев закруглена (наибольшее количество случаев в группе №4), в единичных случаях — заострена.

Количество жировой клетчатки эпикарда во всех группах в большинстве случаев было умеренным. Примерно в одной трети случаев наблюдалось повышенное содержание жировой ткани, чаще это встречалось в группах №3 и №5.

У большого количества погибших сердце было дряблое (103 случая; 49,8 %), с расширенными полостями (149 случаев; 69,6 %). Полости были расширены преимущественно равномерно.

Фиброз эндокарда обнаруживался чаще, чем фиброз эпикарда. Фиброз представляет собой утолщение эндокарда за счёт разрастания соединительной ткани с единичными клетками (лимфоцитами, фиброцитами). Наличие многочисленных клеток в совокупности с другими признаками (например, тромботическими наложениями) позволяет думать об эндокардите, таких случаев в нашей выборке было только 2 (0,9 %). В одном случае имелся бактериальный (септический) тромбоэндокардит трёхстворчатого клапана у ВИЧ-инфицированной женщины, злоупотреблявшей наркотическими веществами. В другом случае был обнаружен клапанный фибропластический эндокардит с преобладанием фиброза стенки, с участками мукоидного набухания.

Сетчатый кардиосклероз, более характерный для кардиомиопатии, достоверно чаще встречался в группе №1, а периваскулярный и мелкоочаговый — в группе №5. Крупноочаговый постинфарктный кардиосклероз обнаруживался редко — 2 случая в группе №4 и 2 случая в группе №5 (1,9 % от 215 случаев).

В 6 случаях (2,8 %) выявлялось хаотичное расположение кардиомиоцитов. Липоматоз стромы миокарда в целом по выборке определялся чаще, чем периваскулярный. Липоматоз стромы чаще встречался в группе №3, а периваскулярный липоматоз — в группе №4.

Желтоватый оттенок миокарда отмечали в 59 случаях (27,4 %), формулировка «миокард глинистого вида» использовалась в 23 случаях (10,7 %), а «тусклой» или «тускловатой» мышца сердца была в 71 случае (33,0 %). В 122 случаях (56,7 %) в судебно-медицинском и/или судебно-гистологическом диагнозах фигурировал термин «дистрофия миокарда», при этом во многих случаях не уточнялось, какая дистрофия. В ряде случаев под такой формулировкой подразумевалась вакуольная дистрофия, когда при стандартной окраске гематоксилином и эозином микроскопически в цитоплазме кардиомиоцитов выявлялись округлые оптически пустые вакуоли. Окраска на жир нильским голубым, при которой данные вакуоли могут дать положительную окраску [28], не производилась.

В отдельных случаях отмечалось преждевременное отложение большого количества липофусцина (пигмента старения) в цитоплазме кардиомиоцитов у молодых лиц.

Теперь поговорим о состоянии венечных артерий, которое в нашей выборке можно оценить как хорошее. Описываемые нами группы состоят преимущественно из лиц молодого и зрелого (не пожилого) возраста, чем обусловлен большой процент начальных или слабо выраженных склеротических изменений венечных артерий. В 73 случаях (34 % в целом по выборке) видимых невооружённым глазом склеротических изменений артерий не было выявлено, и на гистологическое исследование такие венечные артерии не направлялись.

Жировые пятна и полосы в стенках артерий обнаруживались в 38 случаях по всей выборке (17,7 %), в два раза чаще диагностировалась следующая стадия атеросклероза — стадия фиброзных бляшек (37,7 %). В большинстве случаев бляшки были стабильные, без кальциноза и следов бывших кровоизлияний. Более выраженные атеросклеротические изменения венечных артерий определялись в небольшом проценте случаев — 10,7 %, преобладали в группах №4 и №5. Аналогичную картину наблюдали и в отношении степени атеросклероза [1]: в группах №4 и №5 чаще встречались венечные артерии с площадью поражения 12,5–25 % (степень 3) и 25–50 % (степень 4).

Нестенозирующий коронаросклероз (сужение просвета венечных артерий менее 50 %) обнаруживался в 121 случае (56,3 %), доля стенозирующего (сужение просвета более чем на 50 %) в целом по выборке была мала — 9,8 %. Стенозирующий коронаросклероз достоверно чаще встречался в группах №4 и №5, и между такими признаками как «состояние венечных артерий» и «концентрация клозапина в крови» выявлена значимая обратная корреляционная связь (чем выше концентрация клозапина, тем менее выражены поражения венечных артерий, и наоборот, чем ниже концентрация клозапина, тем состояние венечных артерий хуже), $r_s = -0,23$, $p < 0,05$. Обнаружена прямая корреляция между состоянием венечных артерий и возрастом ($r_s = 0,58$, $p < 0,05$): с увеличением возраста были более выражены поражения артерий, что, впрочем, очевидно и без расчётов. Также выявлена прямая корреляция между массой сердца и состоянием венечных артерий: у лиц с более сильным поражением артерий масса сердца больше ($r_s = 0,24$, $p < 0,05$), что тоже представляется логичным.

Подробно рассмотрев состояние сердца и питающих его артерий, оценив и другие признаки хронической экзогенной интоксикации, можно отметить некоторые особенности проанализированных нами случаев.

1. Во-первых, это лица преимущественно молодого и зрелого (не пожилого) возраста с небольшой степенью и площадью поражения венечных артерий. При этом случаи с более выраженным атеросклерозом сконцентрированы в группах №4 и №5, то есть с малой концентрацией клозапина в крови или его отсутствием.

2. В повседневной практике мы далеко не всегда можем выделить одно заболевание сердца, поражение сердца только одного генеза. Часто генез бывает смешанным, и поражение миокарда — сочетанным. Если возможно, мы стараемся выделить преобладающее заболевание, но признаки разных заболеваний «перекрываются», один и тот же признак может встречаться при разных патологиях сердца. Данные, приведённые в табл. 4.7 — это преимущественно кардиомиопатия, преимущественно ИБС или гипертоническая болезнь. Прежде чем поставить микроскопически «признаки гипертонии большого круга крово-

обращения», имея в виду морфологическую картину гипертонической болезни, мы должны проанализировать состояние разных органов и особенно их сосудов: головного мозга, почек, печени, селезёнки и др. Например, в целом по нашей выборке было выявлено 49 случаев (22,8 %) артериоартериолонефросклероза и артериоартериологломерулонефросклероза.

В нашем материале были случаи сочетанного поражения миокарда, когда ведущее заболевание сердца выделить вообще не удалось. Таких случаев было 15 (7,0 %).

3. Доля кардиомиопатии высока как во всей выборке, так и в каждой группе. В первой группе её процент наиболее высок (выявлены достоверные различия со всеми остальными). В судебной-медицинской практике в настоящее время существует гипердиагностика вторичной кардиомиопатии, злоупотребление этим диагнозом. Чтобы быть более объективными, мы выделили такие градации как «некоторые признаки КМП» и «отдельные признаки КМП» (см. табл. 4.7). «Некоторые» предполагают наличие группы признаков, слабо выраженных или по другим причинам недостаточных для установления нозологической формы, «отдельные» — выявление лишь двух–трёх признаков, свидетельствующих о начальных явлениях поражения сердца. Но даже снизив процент кардиомиопатии за счёт введения этих градаций, мы видим, что распространённость кардиомиопатии, как и других признаков хронической экзогенной интоксикации, велика в нашей выборке.

4. Мы считаем, что неверно было бы проецировать частоту выявления признаков ХЭИ с нашей выборки на живых лиц: часто наши случаи — это наиболее тяжёлые случаи отравлений или лица с соматической патологией, которые не смогли перенести отравление по причине декомпенсации своего заболевания. Не следует забывать о большом проценте случаев выздоровления, успешного лечения соматически здоровых пациентов с отравлениями клозапином, о чём упоминалось в обзоре литературы. Поэтому мы полагаем, что частота встречаемости признаков ХЭИ завышена в нашей выборке по сравнению, например, с аналогичными показателями жителей Москвы в целом.

4.3. Судебно-биохимические исследования

Биохимическое исследование в судебной медицине используется для диагностики и дифференциальной диагностики смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета; холодовой смерти; для оценки быстроты наступления смерти и др. В нашем материале в 49 из 215 случаев кровь была направлена на судебно-биохимическое исследование. Результаты представлены в табл. 4.8. В группе №1 на биохимическое исследование объекты брали только в единичных случаях, поэтому группы 1 и 2 нами были объединены под общим названием «выше пороговых».

Таблица 4.8

Сводная таблица результатов биохимического исследования у погибших с наличием клозапина в крови в различной концентрации

Биохимический показатель	Группа (по концентрации клозапина в крови)				Ориентировочная норма [8]
	Выше пороговых (n=11)	Пороговые (n=13)	Ниже пороговых (n=14)	В крови не обнаружен (n=11)	
Содержание миоглобина в крови (среднее значение), мг/л	95,4±29,3	71,4±44,6	92,1±61,6	19,1±5,6	до 10
Содержание миоглобина в моче (среднее значение), мг/л	Не исследовали	0,063±±0,013	0,055±±0,022	0,031±±0,015	до 0,16
Сердечный тропонин-I (положительная реакция)	87,5 %	20,0 %	41,7 %	20,0 %	Отрицательная реакция
Сердечный тропонин-I (отрицательная реакция)	12,5 %	80,0 %	58,3 %	80,0 %	
Содержание глюкозы в крови (среднее значение), ммоль/л	5,0±1,6	9,1±2,5	8,9±1,9	6,6±3,2	3,5-5,8
Содержание гликогена в печени, % сырого веса в-ва	1,7±0,5	3,7±1,2	1,9±0,5	2,6±0,6	2-10
Содержание гликогена в миокарде, % сырого веса в-ва	0	0,05±0,03	0,2±0,1	0,02±0,02	0,06-0,9
Содержание гликогена в скелетной мышце, % сырого веса в-ва	1,0±0,4	0,3±0,2	1,9±1,1	0,4±0,1	0,6-4
Мочевина в крови (среднее значение), ммоль/л	8,0±2,6	3,8±0,6	3,6±0,7	4,0±0,6	2,5-8,3
Креатинин в крови (среднее значение), ммоль/л	0,24±0,01	0,17±0,01	0,31±0,06	0,31±0,07	0,15-0,22

Интересное распределение результатов получено в отношении сердечного тропонина I и миоглобина. В группе №1 (токсические концентрации клозапина) обнаружена преимущественно положительная реакция крови на сердечный тропонин I, в то время как в остальных группах выше доля отрицательных результатов исследования (различия с группой №1 достоверны, $p < 0,05$). Во всех группах средняя концентрация миоглобина в крови превышала норму, причём в группах с наличием клозапина в крови — в среднем в 7–9 раз, а в группе №4 — в 2 раза (ориентировочная норма для трупной крови — до 10 мг/л (до 10000 нг/мл), у живых лиц этот показатель во много раз меньше [8]). Среднее содержание миоглобина в моче в группах №№ 2,3,4 было в пределах нормы (в группе №1 мочу не исследовали). Большое значение стандартной ошибки среднего в наших малых группах обусловлено большим разбросом концентраций миоглобина: в среднем отмечалось повышение в 7–9 раз, но встречалось и более значительное повышение (122,9; 245,8; 512,0 мг/л). Это не ошибочные значения: известно, что при нарушении структуры миокарда отмечается повышение концентрации миоглобина в крови из полостей сердца до 900 мг/л и более [8].

Описанное распределение результатов исследования крови на миоглобин и сердечный тропонин I в случаях истинных отравлений клозапином может свидетельствовать о наличии повреждений кардиомиоцитов. При наличии нетоксических концентраций клозапина в крови отрицательные результаты исследования на сердечный тропонин I наряду с высокими концентрациями миоглобина в крови могут быть косвенным доказательством быстрой сердечной смерти (когда миоглобин — один из самых ранних маркёров повреждения миокарда [4] — уже повышен в крови, а тропонин используемым методом ещё не определяется); в этих же случаях в моче содержание миоглобина в пределах нормы, что также может свидетельствовать в пользу быстрого наступления смерти (миоглобин в крови уже повышен, а в моче — ещё нет).

Наше исследование является ретроспективным, и мы не могли забирать биоматериал по намеченной схеме. При подозрении на сердечную смерть целе-

сообразно исследовать не только кровь из бедренной вены, но и кровь из полостей сердца, перикардальную жидкость [8], что в наших случаях не было произведено.

Повышение концентрации миоглобина и отсутствие сердечного тропонина I в крови может наблюдаться и при смерти от интоксикации [8, 66]. Поэтому рассмотрим, какие были изменения в миокарде в данных случаях (табл. 4.9).

Таблица 4.9

Острые и хронические изменения в миокарде у погибших с наличием клозапина в крови в различной концентрации (49 случаев)

Изменения в миокарде	Группа				Все группы (n=49)
	Токсические (n=11)	Пороговые (n=13)	Ниже пороговых (n=14)	В крови не обнаружен (n=11)	
Неравномерное кровенаполнение миокарда	5 (45,5 %)	9 (69,2 %)	11 (78,6 %)	9 (81,8 %)	34 (69,4 %)
Отёк стромы и/или геморагии в миокарде	4 (36,4 %)	4 (30,8 %)	3 (21,4 %)	5 (45,5 %)	16 (32,7 %)
Есть какие-либо повреждения КМЦ	10 (90,9 %)	11 (84,6 %)	11 (78,6 %)	9 (81,8 %)	41 (83,7 %)
Хронические заболевания сердца: КМП	9 (81,8 %)	8 (61,5 %)	7 (50 %)	4 (36,4 %)	28 (57,1 %)
ИБС	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (14,3 %)	3 (27,3 %)	5 (10,2 %)
Сочетанные поражения миокарда	1 (9,1 %)	0 (0 %)	2 (14,3 %)	0 (0 %)	3 (6,1 %)
Некоторые признаки КМП	0 (0 %)	3 (23,1 %)	3 (21,4 %)	3 (27,3 %)	9 (18,4 %)
Признаков заболеваний не обнаружено	1 (9,1 %)	2 (15,4 %)	0 (0 %)	1 (9,1 %)	4 (8,2 %)

Из табл. 4.9 видно, что повреждения кардиомиоцитов во всей выборке встречались часто (83,7 %), в 57,1 % случаев — на фоне кардиомиопатии, в 10,2 % — на фоне ИБС, в 6,1 % ведущую нозологическую единицу было выделить затруднительно (хронические сочетанные поражения). В 19 случаях (38,8 %) отмечалась фрагментация мышечных волокон миокарда, в 21 (42,9 %) — контрактурные повреждения КМЦ, в 6 (12,2 %) — миолиз, в 8 (16,3 %) — волнообразная деформация КМЦ, в 4 (8,2 %) — недифференцированные «острые дистрофические изменения» в миокарде. Внутриклеточный отёк кардиомиоцитов (16 случаев, 32,7 %), как и ожидалось, имел чёткую связь с воздействием холодового фактора (17 случаев, 34,7 %).

Согласно данным литературы [110] и результатам нашего исследования (см. главу 6 данной диссертации), клозапин обладает выраженным аритмоген-

ным действием, его употребление и тем более отравление им вызывает комплекс изменений в миокарде на уровне ионных каналов кардиомиоцитов, в связи с чем появляется риск возникновения фатальных аритмий. Обнаруженные с помощью лабораторных методов повреждения кардиомиоцитов могут служить одним из косвенных доказательств аритмий [32, 87].

В группе с токсическими концентрациями клозапина среднее значение содержания глюкозы — 5,0, что соответствует нормативным показателям. В других группах отмечались повышенные по сравнению с ориентировочной нормой значения концентрации глюкозы в крови. Наличие высокой или нормальной (не низкой) концентрации глюкозы в крови свидетельствует о быстром наступлении смерти (нормальная концентрация глюкозы наблюдается при скоропостижной смерти, отсутствие её в крови — при длительной агонии) [8].

Обращают на себя внимание высокие значения содержания глюкозы: при ориентировочной норме 3,5–5,8 ммоль/л [8] в нашей выборке обнаружено 12 случаев с повышением концентрации данного показателя более 10 ммоль/л (10,6; 10,8; 11,9; 12,6; 13,4; 15,0; 15,8; 19,6; 21,2; 23,4; 29,3; 32), исключая ещё 2 случая, где пострадавшим оказывалась медицинская помощь и была введена глюкоза внутривенно. Концентрация глюкозы в моче также в некоторых случаях была очень высокой (табл. 4.10).

Таблица 4.10

Соотношение некоторых показателей углеводного обмена у погибших с высокой концентрацией глюкозы в моче

Порядковый номер случая	Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л (норма — 3,5–5,8 ммоль/л)	Концентрация глюкозы в моче, ммоль/л (норма — 0,06–0,83 ммоль/л)	Содержание гликозилированного гемоглобина в крови, % (норма — 4,0–6,0 %)
1	11,9	63,3	5,6
2	29,3	82,7	8,5
3	23,4	85,4	4,3
4	3,0	33,2	4,3
5	7,9	30,9	Не исследовали

Мы рассматриваем две возможные причины гипергликемии в данных случаях. Во-первых, она может быть вызвана именно употреблением клозапина.

В литературе имеются данные о гипергликемии, ассоциированной с лечением этим препаратом [127, 177], с употреблением его связывают даже развитие сахарного диабета. E. Koller с соавт. обнаружили 242 случая (за 11 лет) впервые выявленного сахарного диабета у пациентов, принимавших клозапин, диабет развивался в большинстве случаев в течение полугода после начала терапии данным препаратом (у других авторов указан промежуток времени от 2 недель до 3 месяцев) [127, 177]. У 46 из 242 пациентов наблюдались улучшения в отношении контроля глюкозы крови после отмены препарата или коррекции дозы; всего было зафиксировано 80 случаев метаболического ацидоза или кетоза, 25 человек умерло во время эпизодов гипергликемии [177]. Концентрация глюкозы в крови у некоторых пациентов достигала очень высоких значений — 68 ммоль/л, 52 ммоль/л [127]. У одного человека развитие диабета связывали с однократным приёмом 500 мг клозапина [177].

При подозрении на сахарный диабет необходимо определять комплекс показателей: концентрацию глюкозы в крови и в моче, содержание гликозилированного гемоглобина в крови, наличие кетоновых тел в моче [8], что в нашем исследовании было выполнено лишь в отдельных случаях (см. табл. 4.10).

Другая предполагаемая нами причина выраженного повышения концентрации глюкозы в крови у некоторых погибших — стресс-реакция организма в ответ на выброс гормонов коры надпочечников, характерный, в частности, для острой формы ИБС [5]. Однако для подтверждения данного положения необходимо проведение уточняющего исследования с измерением концентрации глюкозы в крови из разных отделов сердечно-сосудистой системы: так, при стресс-реакции будет наблюдаться повышение содержания глюкозы в крови из правого желудочка сердца в 2 и более раз по сравнению с кровью из бедренной вены, левого желудочка и перикардиальной жидкости [5].

О том, что смерть погибших в группах с нетоксическими концентрациями в большинстве случаев была быстрой, свидетельствует и среднее содержание гликогена в органах. В группах №№ 2,3,4 значения показателя были в пределах нормы или вблизи её нижней границы (короткий агональный период или его

отсутствии). В группе №1 содержание гликогена в печени было снижено, но не значительно, в миокарде гликоген отсутствовал, в скелетной мышце показатель был в пределах нормы.

Средняя концентрация мочевины в крови в случаях с токсическими концентрациями была в 2 раза выше, чем в остальных группах, однако средние значения содержания мочевины в крови во всех группах были в пределах ориентировочной нормы. Средняя концентрация креатинина при отравлениях была несколько выше нормы, но отклонения от нормы в сторону повышения наблюдались также в двух других группах.

Также в 11 случаях производилось исследование мочи с помощью тест-полосок, ориентирующих в отношении наличия кетоновых тел, билирубина и уробилиногена. Во всех случаях результаты исследования были отрицательными (норма), в одном случае обнаружены следы уробилиногена, что также является нормой.

В нашей выборке случаев с результатами биохимического исследования количественное исследование крови на наличие клозапина проводилось в 49 случаях, в моче в 21 случае. Соотнеся показатели мочи с показателями крови, мы отметили, что стадия резорбции (концентрация клозапина в крови выше таковой в моче) имела место всего в 3 случаях (14,3 %), а стадия элиминации — в 18 (85,7 %). При этом в желудке клозапин в 4 случаях был определён качественно, в 3 исследование не проводилось, в остальных случаях имелся количественный результат (от 0,14 до 3,0 мг %). Согласно этим данным, смерть пострадавших наступила в большинстве случаев в конце фазы резорбции — в начале стадии элиминации препарата, когда концентрация токсиканта в моче превышает концентрацию в крови, но в желудке ещё определяется некоторое количество клозапина. В отношении этилового спирта наблюдалась та же тенденция. Этиловый спирт в крови и моче определялся в 39 случаях, из них стадия элиминации имела место в 36 (92,3 %), а стадия резорбции — также в 3 случаях (7,7 %).

4.4. Судебно-химические исследования

Судебно-химическое исследование проводилось во всех случаях нашей основной выборки из 215 погибших, однако объекты были различные: кровь, моча, печень, почка, желудок, — в разных соотношениях. В табл. 4.11 представлены результаты исследований: в каждой ячейке после приведения среднего значения и стандартной ошибки среднего в скобках указано общее количество случаев для данного органа/биожидкости.

Таблица 4.11

Результаты судебно-химического исследования биоматериала
у погибших из основной выборки

Средние концентрации:	Номер группы					Достоверность различий
	1	2	3	4	5	
	$\bar{X} \pm m (n)$					
— клозапина в крови, мг/л	2,3±0,4 (30)	0,32±0,02 (40)	0,10±0,004 (45)	0,03±0,002 (61)	0 (36)	1-2,3,4*** 2-3,4*** 3-4***
— клозапина в моче, мг/л	3,8±1,1 (17)	1,4±0,3 (19)	0,79±0,2 (20)	1,2±0,9 (24)	0,32±0,1 (19)	1-2,3* 1-5** 2-5**
— клозапина в печени, мкг/мг	13,6±2,5 (29)	4,8±1,2 (35)	2,2±0,4 (37)	1,5±0,4 (52)	0,59±0,2 (33)	1-2** 1-3,4,5*** 2-3, 4* 2-5** 3-5**
— клозапина в почке, мкг/мг	8,8±3,3 (14)	0,86±0,1 (12)	0,46±0,1 (14)	0,97±0,7 (25)	0,37±0,2 (26)	1-2,3,4,5* 2-3*
— клозапина в желудке, мкг/мг	22,8±6,1 (10)	24,8±6,0 (10)	5,2±1,2 (17)	8,6±2,2 (27)	4,1±1,1 (30)	1-3,4* 1-5** 2-3,5** 2-4*
— этилового спирта в крови, ‰	1,3±0,26 (33)	1,9±0,23 (40)	2,2±0,23 (45)	1,9±0,16 (61)	2,2±0,21 (36)	1-3,4* 1-5**
— этилового спирта в моче, ‰	2,3±0,45 (23)	3,1±0,33 (29)	3,3±0,24 (34)	2,8±0,22 (50)	3,6±0,27 (29)	1-5* 4-5*
Примечание. Значимые различия при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ обозначены *, ** и *** соответственно.						

Нами было выполнено сравнение пар значений «концентрация вещества в крови — концентрация вещества в моче» для всех случаев, предполагая, что смерть пострадавших наступила в основном в стадии элиминации (табл. 4.12). Данные о содержании клозапина в моче присутствовали в 99 случаях (46,0 %), а о содержании этилового спирта — в 165 случаях из 215 (76,7 %).

Таблица 4.12

Результаты сравнения пар значений «концентрация вещества в крови — концентрация вещества в моче» в основной выборке

Вещество	Концентрация вещества в моче больше, чем в крови (стадия элиминации)	Концентрация вещества в крови больше, чем в моче (стадия резорбции)	Всего
Клозапин	68* (68,7 %)	31 (31,3 %)	99 (100%)
Этиловый спирт	132 (80 %)	33 (20 %)	165 (100%)
*Примечание: из этих 68 случаев в 23 клозапин определялся в желудке количественно и ещё в 21 случае — качественно.			

Смерть пострадавших наступает преимущественно в стадии элиминации веществ, причём с учётом данных о концентрации клозапина в желудке — в конце фазы резорбции–начале стадии элиминации, когда препарат ещё определяется в желудке, но в моче уже содержание его больше, чем в крови.

Анализируя табл. 4.11, можно отметить, что с уменьшением средней концентрации клозапина в крови от группы №1 к группе №5 имеется тенденция к уменьшению средней концентрации препарата и в моче, и во внутренних органах. Только в группе №4 отмечается небольшой подъём концентраций в моче, почке и желудке по сравнению с группой №3. В группе №5 средняя концентрация клозапина в объектах самая малая среди всех групп.

Между средней концентрацией клозапина в крови и средней концентрацией вещества в моче, печени, почке, желудке (во всех группах суммарно) имеется прямая корреляция ($r_s=0,57; 0,62; 0,71$ и $0,39$ соответственно, $p<0,05$).

Средняя концентрация этилового спирта в крови была наименьшей (различия достоверны) в группе №1, там, где выше всего концентрация клозапина. В остальных четырёх группах средняя концентрация этилового спирта была до-

статочно стабильна и колебалась в пределах 1,9–2,2 ‰. Между концентрацией клозапина в крови и концентрацией этилового спирта в крови (во всех группах суммарно) корреляционная связь незначимая и слабая ($r_s = -0,11$, $p > 0,05$). А между концентрациями этих двух веществ в моче корреляция несколько сильнее ($r_s = -0,29$, $p < 0,05$), она является обратной (чем выше концентрация клозапина в моче, тем ниже содержание этилового спирта и наоборот).

Сочетание с другими веществами (кроме этилового спирта) выявлено в 26 случаях (12,1 ‰). В 13 случаях (6,0 ‰) это был морфин; в 6, наряду с ним, обнаруживался кодеин; в двух случаях выявлялся метадон (0,9 ‰). В комбинациях с опиатами и отдельно определяли карбамазепин (6 случаев; 2,8 ‰), фенобарбитал (4 случая; 1,9 ‰) и по одному (по 0,5 ‰) следующие препараты: галоперидол, хлорпротиксен, амитриптилин, феназепам, медазепам, димедрол, анафранил, декстрометорфан, но-шпу, анальгин, нифедипин. Концентрации веществ в крови в большинстве случаев не достигали токсических, назвать это комбинированным с клозапином отравлением можно было лишь в 7 случаях. Кроме этого, в одном случае имело место отравление морфином, в другом — фенобарбиталом (когда концентрация этих веществ соответствовала смертельным, а клозапина было крайне мало). Ещё в одном случае мы встретились с отравлением оксидом углерода (угарным газом), а концентрация клозапина также была небольшой.

Перечисленные препараты принимали вместе с клозапином при суицидальных попытках; в некоторых случаях, по-видимому, клозапин употреблялся с терапевтической целью (в том числе лицами, допускающими немедицинское употребление опиатов и других психотропных препаратов).

4.5. Сочетанные отравления клозапином и этиловым спиртом

Следующим этапом нашего анализа было деление основной выборки на две группы по признаку наличия или отсутствия этанола в крови. Группа №1 (сочетание с этиловым спиртом) включила в себя 166 случаев, что составило

77,2 % от всей выборки. Соответственно случаев без сочетания с этиловым спиртом было 49 (группа №2, 22,8 %).

Концентрация этилового спирта в крови была различной (см. диаграмму 4.2), среднее значение составило $2,5 \pm 0,08$ ‰. Максимальное значение — 6,6 ‰, минимальное — 0,2 ‰.

Распределение случаев по полу и возрасту представлено в таблице 4.13.



Диаграмма 4.2. Распределение случаев из группы №1 по концентрации этилового спирта в крови

Таблица 4.13

Распределение случаев по полу и возрасту в группах №1 и №2

Признак	Группа №1				Всего по группе №1		Группа №2				Всего по группе №2	
	Муж.		Жен.		Абс.	%	Муж.		Жен.		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%			Абс.	%	Абс.	%		
Юношеский	3	1,8	0	0,0	3	1,8	3	6,1	1	2,0	4	8,1
Молодой	81	48,8	6	3,6	87	52,4	15	30,6	6	12,2	21	42,8
Зрелый	63	38,0	4	2,4	67	40,4	12	24,5	8	16,3	20	40,8
Пожилый	8	4,8	1	0,6	9	5,4	2	4,1	2	4,1	4	8,2
Старческий	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Итого	155	93,4	11	6,6	166	100	32	65,3	17	34,7	49	100

В обеих группах преобладали мужчины (что очевидно, если учесть общее преобладание мужчин в выборке) трудоспособного возраста. Доля женщин бы-

ла больше во второй группе (34,7 %), в то время как в первой она составила всего 6,6 %.

Доля юношей и лиц пожилого возраста, совсем малая по выборке в целом, была больше в группе №2 (8,1 и 8,2 % соответственно; в первой группе — 1,8 % юношей и 5,4 % пожилых). Количество лиц молодого возраста преобладало в обеих группах, процент их был больше в группе №1. Доля лиц зрелого возраста была примерно одинакова в обеих группах.

Сведения о местах обнаружения трупа представлены в табл. 4.14. Между группами имеются достоверные различия: 65,7 % погибших из группы №1 были найдены на улице или в общественном месте, в то время как в группе №2 — всего 12,2 %. В группе без сочетания с этиловым спиртом 69,4 % погибших были обнаружены в квартире, а в группе с наличием алкоголя — всего в 24,1 %. Также в группе №2 выше процент случаев смерти в стационаре.

Таблица 4.14

Распределение случаев в зависимости от места обнаружения погибших в группах №1 и №2

Место обнаружения	Группа №1		Группа №2		Достоверность различий между группами
	Абс.	%	Абс.	%	
На улице	75	45,2 %	6	12,2 %	p<0,001
В общественном месте	34	20,5 %	0	0 %	p<0,001
В подъезде	5	3,0 %	1	2,0 %	—
В квартире	40	24,1 %	34	69,4 %	p<0,001
Смерть наступила в машине СМП или в стационаре	10	6,0 %	8	16,3 %	p<0,05
Прочее	2	1,2 %	0	0,0 %	—
Итого	166	100 %	49	100 %	—

Далее рассмотрим, как часто встречались признаки быстро наступившей смерти в группах №1 и №2 (табл. 4.15).

Таблица 4.15

Частота выявления признаков быстро наступившей смерти при аутопсии и гистологическом исследовании, массы некоторых органов у погибших с наличием и отсутствием этанола в крови

Признаки (количественные показатели в виде $X \pm m$)	Группа №1		Группа №2		Достов. различий
	Абс. / кол-во случаев в группе (n)	%	Абс. / кол-во случаев в группе (n)	%	
Интенсивные разлитые синюшно-фиолетовые трупные пятна	109/163	66,9 %	24/48	50 %	p<0,05

Признаки (количественные показатели в виде $X \pm m$)	Группа №1		Группа №2		Достов. различий
	Абс. / кол-во случаев в группе (n)	%	Абс. / кол-во случаев в группе (n)	%	
Цианоз лица	48/165	29,1 %	11/49	22,4 %	—
Одутловатость лица	38/166	22,9 %	6/49	12,2 %	—
Цианоз слизистых оболочек	93/165	56,4	23/49	46,9 %	—
Субконъюнктивальные экхимозы	18/166	10,8 %	6/49	12,2 %	—
Полнокровие склер и конъюнктив	88/163	54 %	21/48	43,8 %	—
Жидкое состояние крови	161/166	97 %	48/48	100 %	—
Кровенаполнение органов:					
1) общее полнокровие	37/166	22,3 %	7/49	14,3 %	—
2) венозное полнокровие	115/166	69,3 %	28/49	57,1 %	—
3) неравномерное кровенаполнение	12/166	7,2 %	7/49	14,3 %	—
4) малокровие	2/166	1,2 %	7/49	14,3 %	p<0,001
Мелкие кровоизлияния, геморагии в мягких тканях головы	28/166	16,9 %	5/49	10,2 %	—
В других органах:					
— в слизистой оболочке дыхательных путей	4/166	2,4 %	5/49	10,2 %	p<0,05
— в ткань поджелудочной железы	44/166	26,5 %	8/49	16,3 %	—
— в слизистую желудка	50/166	30,1 %	11/49	22,4 %	—
— в слизистую кишечника	10/166	6 %	3/49	6,1 %	—
— в слизистую чашечек и лоханок почки	24/166	14,5 %	8/49	16,3 %	—
— в ткань селезёнки	12/166	7,2 %	6/49	12,2 %	—
— в ткань почки	12/166	7,2 %	2/49	4,1 %	—
— прочие органы (надпочечники, тимус, ткань печени и др.)	15/166	9 %	2/49	4,1 %	—
Другие микроциркуляторные нарушения в органах (парез венул, агрегация эритроцитов и др.)	120/162	74,1 %	31/45	68,9 %	—
Масса головного мозга	1365,1±9,7	—	1350,3±18,4	—	—
Отёк мягкой мозговой оболочки	103/163	63,2	32/48	66,7 %	—
Отёк мозга	156/163	95,7 %	42/48	87,5 %	—
Геморрагии в мягкой мозговой оболочке	24/164	14,6 %	4/46	8,7 %	—
Периваскулярные геморрагии в мозге	39/164	23,8 %	11/46	23,9 %	—
Масса левого лёгкого	572,6±11,2	—	551,8±27,0	—	—
Масса правого лёгкого	643,1±11,7	—	619,6±29,9	—	—
Субплевральные кровоизлияния	75/161	46,6 %	23/44	52,3 %	—

Признаки (количественные показатели в виде $X \pm m$)	Группа №1		Группа №2		Достов. различий
	Абс. / /кол-во случаев в группе (n)	%	Абс./ /кол-во случаев в группе (n)	%	
Отёк лёгких	159/165	96,4 %	44/48	91,7 %	—
Очаги эмфиземы	101/165	61,2 %	25/49	51 %	—
Участки дистелектазов	29/164	17,7 %	6/49	12,2 %	—
Геморрагии, кровоизлияния в паренхиме лёгких	79/162	48,8 %	22/43	51,2 %	—
Субэпикардальные кровоизлияния	31/165	18,8 %	11/46	23,9 %	—
Фрагментация мышечных волокон миокарда	66/166	39,8 %	12/49	24,5 %	—
Контрактурные повреждения КМЦ	52/166	31,3 %	11/49	22,4 %	—
Миолиз	16/166	9,6 %	1/49	2,0 %	—
Отёк стромы миокарда	50/166	30,1 %	8/49	16,3 %	—
Неравномерное кровенаполнение миокарда	93/166	56,0 %	16/49	32,7 %	p<0,01
Волнообразная деформация мышечных волокон миокарда	24/166	14,5 %	2/49	4,1 %	—
Геморрагии в миокарде	16/166	9,6 %	6/49	12,2 %	—
Острые дистрофические изменения КМЦ (неуточнённые)	23/166	13,9 %	13/49	26,5 %	p<0,05
Внутриклеточный отёк КМЦ	20/166	12,0 %	2/49	4,1 %	—
Масса печени	2047,2±36,4	—	1896,3±75,4	—	—
Масса селезёнки	189,7±8,4	—	214,2±23,4	—	—
Обесцвечивание содержимого двенадцатиперстной кишки	15/166	9,0 %	0/49	0 %	p<0,05
Отёк ложа и стенки жёлчного пузыря	23/166	13,9 %	2/49	4,1 %	—
Переполнение мочевого пузыря	66/165	40 %	8/49	16,3	p<0,01

По многим признакам (32 из 48) частота выявления острых изменений несколько выше в группе №1 — «сочетание с этиловым спиртом». Однако различия эти в большинстве случаев слабые, статистически недостоверные. В обеих группах мы находим выраженными неспецифичные признаки быстро наступившей смерти. По признакам, которые обычно встречаются в случаях смертельного отравления этиловым спиртом (обесцвечивание содержимого двенадцатиперстной кишки, переполнение мочевого пузыря), имеются достоверные различия между группами. Отёк ложа и стенки жёлчного пузыря также чаще встречался в группе №1, однако различия в нашей выборке получились недо-

стоверными. Интенсивные разлитые синюшно-фиолетовые трупные пятна достоверно чаще обнаруживались в группе №1.

Выраженность острых изменений в миокарде в целом больше в группе №1. Неравномерное кровенаполнение ткани сердца в данной группе выявлено более чем в половине случаев (различия достоверны); чаще, чем в группе №2, встречались такие признаки, как фрагментация, волнообразная деформация мышечных волокон миокарда, контрактурные повреждения и миолиз кардиомиоцитов, отёк стромы миокарда. В группе №2 чаще, чем в группе №1 обнаруживались острые дистрофические изменения кардиомиоцитов (неуточнённые) и геморрагии в миокарде.

Внутриклеточный отёк кардиомиоцитов выявлялся в случаях холодовой смерти и в некоторых случаях при прижизненном пребывании в условиях низкой температуры окружающей среды. Данный признак в 3 раза чаще встречался в группе №1, что может подчёркивать бóльшую выраженность симптома угнетения сознания при совместном употреблении двух препаратов: затруднены или невозможны передвижения, и пострадавший подвергается воздействию холодового фактора; как мы указывали в табл. 4.14, в группе №1 погибшие чаще обнаруживались именно на улице.

Теперь посмотрим, как распределились признаки хронической экзогенной интоксикации в наших группах (таблица 4.16).

Таблица 4.16

Частота обнаружения некоторых признаков хронической экзогенной интоксикации в группах №1 и №2

Признак	Группа №1		Группа №2		Дост. различий
	Абс./ кол-во случаев в группе	% в группе	Абс./ кол-во случаев в группе	% в группе	
Жировая дистрофия печени	150/165	90,9 %	41/49	83,7 %	—
Хронический гепатит	79/164	48,2 %	25/49	51,0 %	—
Фиброз поджелудочной железы	89/166	53,6 %	29/49	59,2 %	—
Липоматоз поджелудочной железы	94/165	57,0 %	25/49	51,0 %	—
Фиброз мягкой мозговой оболочки	122/163	74,8 %	38/48	79,2 %	—
Комплекс признаков вторичной КМП	91/166	54,8 %	29/49	59,2 %	—
Некоторые признаки КМП	37/166	22,3 %	6/49	12,2 %	—
Хронический бронхит	66/165	40,0 %	19/49	38,8 %	—

Достоверных различий между двумя группами по этим признакам не выявлено. Частота встречаемости признаков хронической экзогенной интоксикации велика в нашей выборке — как в группе «сочетание с этиловым спиртом», так и во второй группе многие из этих признаков обнаружены более чем у половины погибших.

Результаты судебно-химического исследования представлены в таблице 4.17.

Таблица 4.17

Средние концентрации клозапина и этилового спирта в различных биологических объектах в группах №1 и №2

Признаки	Группа 1 С этанолом	Группа 2 Без этанола	Достов. различий между группами
	X ± m (n)		
Средняя концентрация клозапина в крови, мг/л	0,29±0,06 (166)	0,86±0,28 (46)	p<0,05
Средняя концентрация клозапина в моче, мг/л	0,94±0,28 (84)	4,2±1,2 (15)	p<0,05
Средняя концентрация клозапина в печени, мг/кг	2,8±0,46 (144)	8,0±1,9 (42)	p<0,01
Средняя концентрация клозапина в почке, мг/кг	2,0±0,7 (73)	1,7±1,0 (18)	—
Средняя концентрация клозапина в желудке, мг/кг	9,1±1,4 (77)	13,1±4,7 (17)	—
Средняя концентрация этилового спирта в крови, ‰	2,5±0,08 (166)	0	—
Средняя концентрация этилового спирта в моче, ‰	3,6±0,1 (139)	0,07±0,05 (26)	p<0,001

Из табл. 4.17 видно, что по четырём параметрам различия между группами №1 и №2 статистически достоверны, и выявляется следующая закономерность: в группе с отсутствием этанола в крови средняя концентрация клозапина в крови, моче, печени и желудке выше, чем в группе №1 (см. диаграмму 4.3).

В группе №1 выявлена прямая корреляция между концентрацией клозапина в крови и в моче, печени, почке, желудке ($r_s=0,48$; $0,61$; $0,70$; $0,44$ соответственно, $p<0,05$): с нарастанием концентрации клозапина в крови нарастает и его концентрация в этих биологических объектах. В группе №2 такая корреляция отмечена в отношении концентрации клозапина в крови и моче ($r_s=0,74$, $p<0,05$), в крови и печени ($r_s=0,70$, $p<0,05$), в крови и почке ($r_s=0,79$, $p<0,05$).

Между концентрацией клозапина в крови и содержанием этилового спирта в крови (в группе №1) значимой корреляционной связи не выявлено.

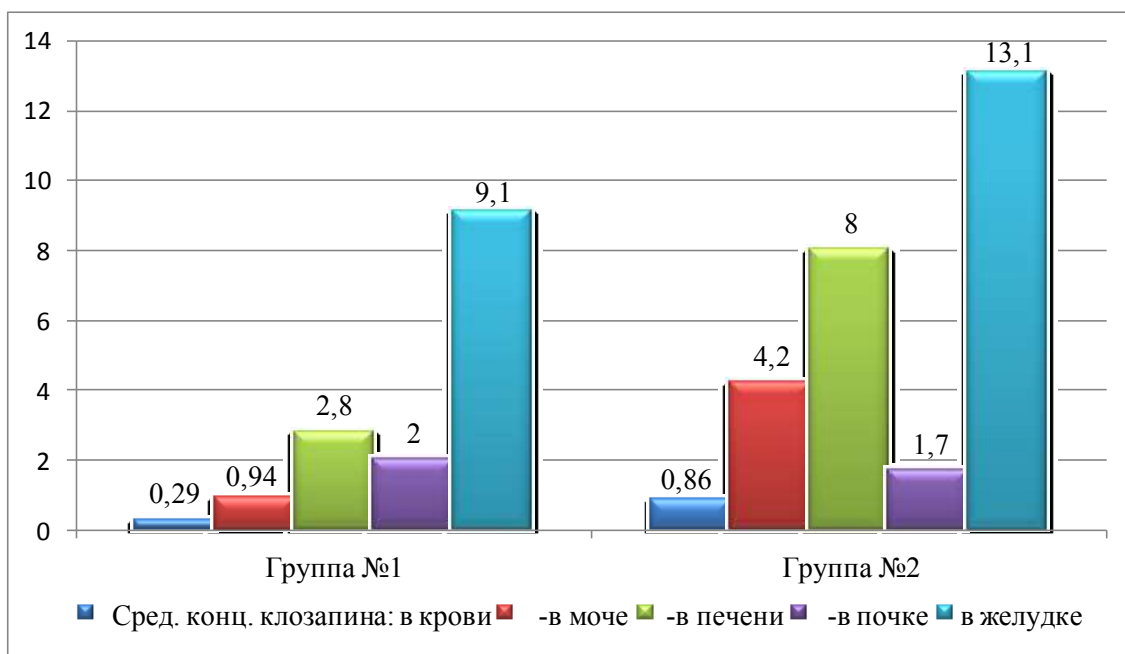


Диаграмма 4.3. Сравнение групп №1 и №2 по средним концентрациям клозапина, измеренным в различных биологических объектах

Проведённый анализ экспертной документации свидетельствует о том, что при обнаружении клозапина в органах и биосредах устанавливались следующие диагнозы (основная выборка из 215 случаев, таблица 4.18).

Таблица 4.18

Причины смерти, установленные в случаях обнаружения клозапина в крови (основная выборка)

Причина смерти	Абс. (%)
Отравление клозапином	34 (15,8%)
Комбинированное отравление клозапином и этиловым спиртом	87 (40,5%)
Комбинированное отравление клозапином и другим веществом (фенобарбиталом, морфином и т.д.)	16 (7,4%)
Холодовая травма	7 (3,3%)
Механическая асфиксия	5 (2,3%)
Сочетанная механическая травма	9 (4,2%)
Кардиомиопатия	29 (13,5%)
Ишемическая болезнь сердца	3 (1,4%)
Гипертоническая болезнь	4 (1,9%)
Отравление этиловым спиртом	10 (4,7%)

Причина смерти	Абс. (%)
Пневмония	2 (0,9%)
Прочие (геморрагический панкреонекроз, генерализованный туберкулёз, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода)	8 (3,7%)
Не установлена	1 (0,5%)
Всего	215 (100%)

РЕЗЮМЕ

В данной главе мы рассмотрели ряд вопросов, касающихся судебно-медицинской экспертизы трупов, в крови и/или внутренних органах которых был обнаружен клозапин. Здесь в основном была представлена описательная статистика и некоторые наши рассуждения, а основные выводы, алгоритм экспертной оценки, критерии диагностики будут изложены в следующих главах. Подведём итоги главы 4.

1. В случаях «истинных» отравлений клозапином со смертельной концентрацией вещества в крови наблюдались гемоциркуляторные нарушения, которые носили распространённый, генерализованный характер. Признаки быстро наступившей смерти по асфиктическому типу встречались часто и были выраженными. Обстоятельства наступления смерти в большинстве случаев были характерны для суицидальных попыток, и лишь в 14,3 % случаев — для криминальных отравлений. Признаки, свидетельствующие о хронических заболеваниях сердца, у большинства погибших от отравления клозапином были выражены слабо или умеренно.

В данной группе относительно редко отмечалось сочетание с этиловым спиртом — в 57,1 % случаев этиловый спирт в крови и моче (почке) не был обнаружен, в остальных случаях определялась концентрация этанола, соответствующая у живых лиц алкогольному опьянению лёгкой или средней степени. Изучение случаев «истинных» отравлений показало, что при наличии смертельной концентрации клозапина в крови содержание его в печени и почке может быть самым разным (в том числе гораздо ниже приведённых в литературе значений смертельной концентрации), в связи с чем мы подчёркиваем необхо-

димось забора и количественного исследования крови в каждом случае, подозрительном на острое смертельное отравление клозапином.

2. Частота выявления признаков хронической экзогенной интоксикации была высока во всех рассматриваемых группах: вторичная кардиомиопатия встречалась более чем в половине случаев, а процент выявления жировой дистрофии печени приближался к 90 %. Чаще встречались признаки, более характерные для хронической алкогольной, реже — для хронической наркотической интоксикации.

3. В группах с небольшими концентрациями клозапина, ниже пороговых значений, чаще встречались повреждения кардиомиоцитов (в частности, контрактурные повреждения, волнообразная деформация), фрагментация мышечных волокон миокарда, были более выражены циркуляторные нарушения в миокарде, наблюдалась картина быстрой, но скорее быстрой сердечной смерти. В этих группах чаще встречались поражения сердца сосудистого генеза, в артериях миокарда были более выражены атеросклеротические изменения.

4. При судебно-биохимическом исследовании выявлены определённые закономерности распределения концентраций миоглобина в крови и моче, результатов исследования на сердечный тропонин I, причём при высоких концентрациях клозапина имеются данные в пользу прямого токсического действия препарата на сердце, а биохимические данные при нетоксических концентрациях клозапина укладываются в картину быстрой сердечной смерти. Результаты судебно-биохимического исследования согласуются с морфологическими данными.

5. Выявлены случаи выраженного повышения содержания глюкозы в крови и моче, что согласуется с данными литературы о влиянии клозапина на углеводный обмен; вопросы, связанные с этим, требуют доработки: возможно ли развитие гипергликемической комы при употреблении клозапина, какие факторы влияют на это, при каких условиях она может развиваться. Пока очевидно, что гипергликемия развивается не у всех лиц, принимающих клозапин регу-

лярно или пострадавших от отравления им; но возникнув, она может достигать высоких значений.

6. В основной выборке средняя концентрация этилового спирта в крови была наименьшей в группе №1 (где сосредоточены смертельные, критические концентрации клозапина). В остальных четырёх группах средняя концентрация этилового спирта была достаточно стабильна и колебалась в пределах 1,9–2,2 ‰.

7. Если разделить случаи на группы по признаку «наличие/отсутствие этилового спирта в крови», то в группе с отсутствием этанола в крови средняя концентрация клозапина в крови, моче, печени и желудке достоверно выше, чем в группе с наличием алкоголя. А частота выявления признаков быстро наступившей смерти несколько выше в группе «сочетание с этиловым спиртом», однако различия эти в большинстве случаев статистически недостоверны.

8. Смерть пострадавших наступала преимущественно в стадии элиминации веществ, а с учётом данных о концентрации клозапина в желудке — в конце фазы резорбции–начале стадии элиминации, когда препарат ещё определялся в желудке, но в моче содержание его было уже больше, чем в крови.

ГЛАВА 5

АНАЛИЗ МАТЕРИАЛОВ КОМИССИОННЫХ ЭКСПЕРТИЗ

На завершающем этапе анализа судебно-медицинских экспертиз мы провели анализ особо сложных случаев. За период с 2006 по 2011 гг. в отделе сложных и комиссионных экспертиз Бюро судмедэкспертизы Москвы проведено 109 исследований в отношении живых лиц и 77 — по трупам. В наше исследование было включено 69 случаев, выполненных в отношении трупов.

В 28 случаях (40,6%) в состав комиссий входили клинические токсикологи. Мы непосредственно участвовали в подготовке материалов и обсуждении 33 случаев (47,8%).

Проанализировано 5 (7,2%) комиссионных исследований и экспертиз, выполненных в период с 2006 по 2008 гг.; 21 случай (30,4%) выполнен в 2009 г., 25 (36,2%) — в 2010 г., 18 (26,1%) — в 2011 г.

Перечень вопросов со стороны следователей обычно был стандартным, наиболее распространённые вопросы при назначении первичных и комиссионных экспертиз приведены в табл. 5.1. Первичная судебно-медицинская экспертиза назначалась в 28 случаях (40,6%).

Таблица 5.1

Основные вопросы к экспертам при проведении первичных и комиссионных экспертиз

Вопросы	Первичные экспертизы		Комиссионные экспертизы	
	Абс.	%	Абс.	%
Последовала ли смерть от отравления или от других причин?	28/28	100	69/69	100
Каким отравляющим веществом и какой его дозой вызвана смерть?	11/28	39,3	45/69	65,2
Принимал ли потерпевший незадолго до смерти алкоголь, если да, то в каком количестве?	24/28	85,7	61/69	88,4
Через сколько времени после принятия отравляющего вещества наступила смерть?	11/28	39,3	51/69	73,9
Каким путём попало отравляющее вещество в организм потерпевшего?	14/28	50,0	47/69	68,1
Способствовали ли какие-либо заболевания, состояние организма, внешние условия наступлению смерти потерпевшего от отравления?	9/28	32,1	46/69	66,7
Носил ли приём препаратов клозапина длительный характер или это было разовое его применение?	0/28	0	10/69	14,5
Мог ли потерпевший совершить после принятия отравляющего вещества какие-либо действия?	10/28	35,7	46/69	66,7
Какой вред здоровью причинён потерпевшему?	18/28	64,3	43/69	62,3

Прочие вопросы добавлялись в зависимости от особенностей конкретного случая и касались механических повреждений, влияния низкой температуры на организм и др.

Обстоятельства и условия наступления смерти. Большинство погибших было обнаружено на улице в ночные или утренние часы (табл. 5.2), в 29 случаях (42,0%) имелись данные о хищении личных вещей погибших, о вероятности криминального характера отравлений. 6 человек (8,7%) были обнаружены в квартирах; ни в одном случае не было обнаружено предсмертных записок, пустых упаковок из-под клозапина и прочих особенностей, наводящих на мысль о попытке суицида.

Таблица 5.2

**Обстоятельства и условия наступления смерти,
установленные при проведении комиссионных экспертиз**

Признак	Варианты	Абс (%)
Место обнаружения	На улице	45 (65,2 %)
	В общественном месте	13 (18,8 %)
	В подъезде	1 (1,4 %)
	В квартире	7 (10,1 %)
	Смерть наступила в машине СМП, в стационаре	3 (4,3 %)
Время обнаружения	0-6 часов	15 (21,7 %)
	6-12 часов	30 (43,5%)
	12-18 часов	11 (15,9 %)
	18-24 часов	4 (5,8 %)
	Нет данных	9 (13,0 %)
«Сценарии» криминальных отравлений и прочие детали обстоятельств дела	После корпоративной вечеринки, находясь в состоянии алкогольного опьянения, пользовались услугами частных таксистов	6 (8,7 %)
	Распивали спиртные напитки с незнакомыми людьми	5 (7,2 %)
	Распивали спиртные напитки с друзьями или родственниками*	10 (14,5 %)
	Имеются сведения о драке, при исследовании трупа обнаружены повреждения нескольких областей тела	3 (4,3 %)
	Имело место действие холодового фактора	7 (10,1 %)
	Употребление клозапина лицами, страдающими токсикоманией	2 (2,9 %)
	Подробные обстоятельства неизвестны	37 (53,6 %)
*В том числе 6 случаев — групповые отравления, в результате которых пострадали 11 человек (5 остались в живых)		

На тот факт, что погибший не употреблял клозапин ранее, родственники указывали в 16 случаях (23,2 %), в 3 случаях (4,3 %) сообщалось о приеме наркотических веществ и «таблеток», в остальных случаях информация о предшествующем приеме данного препарата не была предоставлена. В 3 случаях (4,3 %) имелись данные о регулярном употреблении энергетических напитков. В 22 случаях (31,9 %) родственники и друзья сообщали, что погибший употреблял алкоголь «по праздникам», в 5 случаях — страдал хроническим алкоголизмом.

Данные о наличии у погибшего хронических заболеваний сердца получали не только по результатам аутопсии, но и из представленных документов стационаров и поликлиник, из показаний родственников. Вторичная кардиомиопатия была обнаружена в 37 случаях (53,6%); некоторые признаки кардиомиопатии (слабо выраженные для выделения нозологической формы) выявлялись в 4 случаях (5,8%), только ИБС — в 3 случаях (4,3%). Сочетанные поражения миокарда (ИБС + ГБ, ИБС + КМП, КМП + ГБ) встречались в 18 случаях (26,1%); из них в 14 случаях (20,3 %) имелась гипертоническая болезнь, со слов родственников и из данных амбулаторных карт — с эпизодами подъема артериального давления до высоких цифр, в 2 случаях (2,9 %) имел место факт раннего начала заболевания. Данные по артериальной гипертензии согласовывались с морфологической картиной, у погибших отмечалась гипертрофия миокарда, мелкоочаговый кардиосклероз, равномерный склероз артерий и артериол сердца и других органов, гиалиноз артериол и некоторых артерий мелкого калибра. В отдельных случаях родственники, сообщая о злоупотреблении алкоголем или частом употреблении энергетических напитков, связывали это с периодически жалобами погибших на боли в сердце.

В зависимости от концентрации клозапина в крови все случаи можно было разделить следующим образом: пороговая и ниже — 29 случаев (42%); отсутствие данных о концентрации клозапина в крови, когда исследование крови вообще не было произведено, — 32 случая (46,4%); лишь в 7 случаях (10,1%) концентрация была выше пороговой, в 1 — смертельная (1,4%).

Сочетание с этиловым спиртом наблюдалось в 68 случаях (98,6%), и только в одном случае (1,4 %) результаты исследования биоматериала на алкоголь были отрицательными. Концентрация этанола, у живых лиц соответствующая клинической картине тяжёлого отравления, наблюдалась у 9 погибших (13,0 %), смертельная концентрация — в 1 случае (1,4 %), в остальных случаях содержание этилового спирта было ниже: сильное опьянение — 17 человек (24,6 %), опьянение средней степени — 30 человек (43,5 %), лёгкое опьянение — 9 (13,0 %), незначительное влияние этилового спирта — 1 (1,4 %). В одном случае отмечалось сочетание с карбамазепином, в другом — с метадоном, концентрации данных веществ не были токсическими.

В каждом случае комиссиями экспертов были сгруппированы обнаруженные признаки. Выделяли группы признаков быстро наступившей смерти, хронической экзогенной интоксикации, обращали внимание на наличие соматической патологии у погибшего, изучали соотношения концентраций найденных веществ в крови, моче и внутренних органах. При анализе случаев экспертизы пользовались различными справочными материалами [25, 39, 51, 97, 116, 117], при этом указывали, что результаты научных исследований разноречивы, приведённые в литературных источниках диапазоны концентраций пересекаются и противоречат друг другу.

В результате изучения всех материалов и обсуждения каждого случая комиссиями экспертов были сделаны выводы о причинах смерти. Диагнозы экспертов, выполнявших первичные экспертизы, и диагнозы, установленные в результате проведения комиссионных экспертиз, представлены в таблице 5.3.

При анализе этих экспертиз обращает на себя внимание гипердиагностика, необоснованное установление диагноза «комбинированное отравление клозапином и этанолом» при первичном исследовании, постановка диагноза «отравление клозапином» при очень малых концентрациях препарата в крови или наличии его только во внутренних органах. Диагноз отравления, не имеющий под собой достаточных оснований и не соответствующий истинной причине смерти, может привести к неправильным решениям суда, к обвинению

подозреваемого не по должной статье Уголовного Кодекса или (при приёме препарата с целью лечения и внезапно наступившей сердечной смерти) к обвинению невиновного человека.

В 17 случаях (24,6%) судебно-медицинский диагноз и выводы первичной экспертизы были подтверждены, в 9 (13,0%) – уточнены (даны ответы на ряд вопросов, в отношении которых у первичного эксперта возникли затруднения, табл. 5.4). В 43 случаях (62,3%) судебно-медицинский диагноз и выводы были изменены, даны ответы на дополнительные вопросы следствия (см. табл. 5.4).

Таблица 5.3

**Сопоставление диагнозов, установленных при проведении
первичных и комиссионных экспертиз**

Диагноз	Первичные	Комиссионные
	Абс. (%), n=69	
Отравление клозапином	10 (14,5%)	4 (5,8%)
Сочетанное отравление клозапином и этиловым спиртом	45 (65,2%)	7 (10,1%)
Отравление клозапином и др. веществами	2 (2,9%)	0 (0%)
Вторичная кардиомиопатия	7 (10,1%)	29 (42,0%)
Отравление этиловым спиртом	1 (1,4%)	5 (7,2%)
Холодовая травма	2 (2,9%)	7 (10,1%)
Сочетанная механическая травма	2 (2,9%)	2 (2,9%)
Механическая асфиксия	0 (0%)	1 (1,4%)
ИБС	2 (2,9%)	5 (7,2%)
Сочетанные заболевания сердца (ИБС + ГБ, КМП+ГБ, ИБС + КМП)	0 (0%)	8 (11,6%)
Причина смерти не установлена из-за гнилостных изменений	2 (2,9%)	1 (1,4%)

Ответ на первый вопрос о причине смерти комиссиями экспертов был дан практически во всех случаях, за исключением одного, когда из-за гнилостных изменений высказаться о причине смерти можно было только в вероятностной форме. Больше половины случаев (42; 60,8 %), по мнению экспертных комиссий, являлись случаями смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы, поступление в организм клозапина и этилового спирта послужило лишь фактором, спровоцировавшим декомпенсацию хронического заболевания.

**Процент случаев, в которых были даны ответы на вопросы следствия
при проведении первичных и комиссионных экспертиз**

Вопросы	Первичные экспертизы		Комиссионные экспертизы	
	Абс. кол-во случаев, в которых на вопрос был дан ответ / кол-во случаев, в которых вопрос был задан	Процент случаев, в которых был дан ответ на вопрос	Абс. кол-во случаев, в которых на вопрос был дан ответ / кол-во случаев, в которых вопрос был задан	Процент случаев, в которых был дан ответ на вопрос
Последовала ли смерть от отравления или от других причин?	26/28	92,9 %	68/69	98,6 %
Каким отравляющим веществом и какой его дозой вызвана смерть?	0/11	0	33/45	73,3 %
Принимал ли потерпевший незадолго до смерти алкоголь, если да, то в каком количестве?	22/24	91,7 %	60/61	98,4 %
Через сколько времени после принятия отравляющего вещества наступила смерть?	1/11	9,1 %	36/51	70,6 %
Каким путём попало отравляющее вещество в организм потерпевшего?	11/14	78,6 %	46/47	97,9 %
Способствовали ли какие-либо заболевания, состояние организма, внешние условия наступлению смерти потерпевшего от отравления?	8/9	88,9 %	45/46	97,8 %
Носил ли приём препаратов клозапина длительный характер или это было разовое его применение?	0/0	0 %	0/10	0 %
Мог ли потерпевший совершить после принятия отравляющего вещества какие-либо действия?	4/10	40,0 %	45/46	97,8 %
Какой вред здоровью причинён потерпевшему?	16/18	88,9 %	42/43	97,7 %

В выводах комиссионных экспертиз было подчёркнуто: если имела место декомпенсация хронического заболевания сердца и смерть наступила от острой сердечно-сосудистой недостаточности на фоне приёма клозапина и этилового спирта — это состояние не подлежит судебно-медицинской квалификации по тяжести вреда здоровью (согласно действующим Правилам [71]). В таких случаях нет прямой причинно-следственной связи между употреблением данных веществ и смертью. Если бы человек не страдал хроническими заболе-

ваниями, приём этих веществ мог бы пройти для организма бесследно. В этом отношении показательны пять ситуаций групповых отравлений клозапином и этиловым спиртом: в четырёх из них имело место криминальное отравление двух человек, в одной — трёх. Всего пострадали 11 человек, при этом шестеро погибли, а пятеро остались в живых. Погибшие были старше по сравнению с оставшимися в живых, у четверых наблюдался комплекс признаков хронической экзогенной интоксикации, у двоих смерть наступила от декомпенсации ишемической болезни сердца. Анализ данных случаев даёт основание для утверждения, что между фактом употребления клозапина совместно с этиловым спиртом и смертельным исходом недопустимо ставить знак равенства без углублённого и тщательного разбора ситуации.

Одурманивание вследствие употребления данных веществ может быть выраженным, пострадавшие в этом состоянии становятся подверженными влиянию различных факторов (охлаждение организма, движущиеся транспортные средства при замедленной реакции человека и нарушении координации движений и проч.). При анализе материалов комиссионных экспертиз нам встретились случаи смерти от сочетанной механической травмы, от действия холода (см. табл. 5.3), имелся даже случай смерти от утопления (преступник оставил беспомощную «жертву» на берегу пруда).

Тяжкий вред здоровью, причинённый отравлением клозапином (или клозапином и этиловым спиртом), комиссии экспертов установили в 11 случаях (15,9% от 69). При проведении первичных экспертиз тяжкий вред здоровью при данных отравлениях был установлен в 55 случаях (79,7% от 69). Смерть от декомпенсации хронических заболеваний, которая не подлежит судебно-медицинской квалификации по тяжести вреда здоровью, по мнению комиссий экспертов, наступила в 42 случаях (60,8 % от 69), а по мнению экспертов, выполнявших первичные экспертизы – в 9 случаях (13 % от 69).

При проведении первичных экспертиз вызвал затруднения вопрос относительно дозы принятого вещества (см. табл. 5.4). Однозначно определить дозу по концентрации вещества в крови, а тем более во внутренних органах, не

представляется возможным. Это связано со многими факторами, например, с недостаточным количеством сведений о превращении вещества в организме, образовании его метаболитов, выведении его из организма. А скорость метаболизма, в свою очередь, помимо факторов, которые трудно учесть (сопутствующая патология, индивидуальные особенности организма), в значительной степени зависит от введённой в организм дозы и времени переживания, то есть от таких факторов, которые в большинстве случаев остаются неизвестными.

При производстве комиссионных экспертиз в 17 случаях (37,8 % от 45) мы рассчитали приблизительную дозу клозапина по известной концентрации его в крови с использованием базовых фармакокинетических показателей. В 16 случаях (35,6 % от 45) расчёт приблизительной дозы принятого клозапина осуществлялся клиническими токсикологами — членами экспертной комиссии. В остальных 12 случаях (26,7% от 45), в которых данный вопрос был поставлен, расчёты провести не удалось из-за отсутствия информации о содержании вещества в крови.

Для расчёта приблизительной дозы клозапина предварительно рассчитывали должную массу тела (если бы материально-технические возможности позволяли и масса тела умерших определялась во всех необходимых случаях, этот показатель не нужно было бы вычислять, а общие расчёты стали бы более точными). Этот показатель мы определяли несколькими способами:

— с помощью специальных таблиц [65] по известным исходным данным — полу, возрасту и длине тела, а также с учётом упитанности;

— по формуле Брока [82]:

$$\text{масса тела (кг)} = (\text{рост, см} - 100) \pm 10\%; \quad (5.1)$$

— по следующим формулам [22]:

$$\text{рекомендуемая масса тела (кг, мужчины)} = 48 \text{ кг} + (\text{рост, см} - 152) \times 1,1; \quad (5.2)$$

$$\text{рекомендуемая масса тела (кг, женщины)} = 45 \text{ кг} + (\text{рост, см} - 152) \times 0,9. \quad (5.3)$$

Ориентируясь на концентрацию клозапина, обнаруженную в крови погибших, и зная, что отношение общего содержания вещества в организме к его концентрации в крови равно так называемому объёму распределения (V_d , для

клозапина по разным источникам от 2 до 7 л/кг [95, 117, 170]); сделав допущение, что концентрация клозапина в крови, которая создалась бы, если бы в момент введения вещество сразу равномерно распределилось бы во всём V_d , можно рассчитать приблизительную дозу клозапина:

$$D = V_d \times C \times m, \quad (5.4)$$

где D — общая доза поступившего в организм клозапина;

V_d — объём распределения клозапина;

C — концентрация клозапина в крови погибшего, мг/л или мкг/мл;

m — должественствующая масса тела погибшего.

Среди 17 комиссионных экспертиз, в которых мы проводили расчёты приблизительной дозы клозапина, было 7 случаев (41,2 %) с пороговой и 7 — с терапевтической концентрацией вещества в крови, в 2 случаях (11,8 % от 17) были определены критические концентрации, в одном (5,9 % от 17) — смертельная (4,2 мг/л). Минимальная доза препарата, по нашим подсчётам, составила 1,1 мг. Максимальная доза в случае со смертельной концентрацией составила 2500 мг, что могло соответствовать 25 таблеткам Лепонекса[®] или Азалептина[®] по 100 мг, данное значение было относительно близким к смертельной дозе 3000 мг, указанной в справочной литературе [97] (следует учитывать, что часть принятого препарата находилась вне кровеносного русла).

В двух случаях представилась возможность сопоставить экспертную информацию с имеющимися следственными данными. В одном случае преступница утверждала, что растворила в бутылке шампанского две таблетки препарата (пили три человека), концентрация клозапина в крови погибшего была 0,05 мг/л, с учётом массы тела погибшего было рассчитано, что приблизительная доза принятого препарата была от 9,6 до 33,6 мг (1–2 таблетки Лепонекса[®] или Азалептина[®] по 25 мг). В другом случае, со слов преступника, в качестве одурманивающего средства использовалась всего одна таблетка клозапина в сочетании с этиловым спиртом. Концентрация препарата в крови погибшего составила 0,18 мг/л; приблизительная доза клозапина — от 25,2 до 88,2 мг

(что может соответствовать одной таблетке Лепонекса[®] или Азалептина[®] по 50 или 100 мг).

Результаты вычислений могут сориентировать судебного медика и сотрудников правоохранительных органов в отношении возможности отравления в каждом конкретном случае; они дают возможность сопоставить экспертную информацию с имеющимися следственными данными.

Ответ на вопрос «Принимал ли потерпевший незадолго до смерти алкоголь, если да, то в каком количестве?» первичными экспертами был дан частично: имелась информация о содержании этилового спирта в крови и других объектах (моче, почке, скелетной мышце), о том, какой степени опьянения у живых лиц соответствует данная концентрация. Приблизительное количество принятого этилового спирта рассчитывалось только при проведении комиссионной экспертизы. Вычисления проводились с использованием формулы Видмарка [62]:

$$C = A / m \times r, \quad (5.5)$$

где C — концентрация алкоголя в крови в ‰;

A — масса выпитого чистого алкоголя в граммах;

m — масса тела в килограммах;

r — коэффициент распределения Видмарка (0,70 — для мужчин, 0,60 — для женщин).

Для вычисления количества выпитого этанола применялась следующая формула:

$$A = C \times m \times r, \quad (5.6)$$

где A — масса выпитого чистого алкоголя в граммах;

C — концентрация алкоголя в крови в ‰;

m — масса тела в килограммах;

r — коэффициент распределения Видмарка (0,70 — для мужчин, 0,60 — для женщин).

Для получения реального количества выпитого этанола нужно вычесть от массы выпитого алкоголя (А) от 10 до 30 % — это так называемый дефицит ре-зорбции, так как часть алкоголя не доходит до периферической крови [62].

Пример определения приблизительной дозы клозапина и этилового спирта по известной концентрации веществ в крови приведён в приложении В.

Определение количества принятого этилового спирта комиссией экспертов производилось в 48 случаях (69,6%). Выполнялся пересчёт найденного количества абсолютного алкоголя на количество напитка крепостью 40°. Произвести сравнение полученных данных с реальным количеством употреблённых напитков ни в одном случае не представилось возможным, поскольку показания лиц, бывших рядом с погибшим в последний день его жизни, были недостаточно конкретными: даже приблизительный объём спиртных напитков не был указан.

Приведённые формулы не учитывают несколько факторов, влияющих на концентрацию алкоголя в крови человека. В частности, не учитывается период времени, в течение которого был принят алкоголь. Не учитывается также вид алкогольного напитка, который был употреблён. Известно, что скорость всасывания в кровь этилового спирта, содержащегося в различных алкогольных напитках, неодинакова. Также не учитывается, был ли этанол употреблён натощак или сопровождался приёмом пищи [62].

У экспертов, выполнявших первичные экспертизы, вопрос «Через сколько времени после принятия отравляющего вещества наступила смерть?» вызывал затруднения (см. табл. 5.4). Комиссией экспертов в 2/3 случаев был дан на него ответ (в вероятностной форме), при этом учитывали данные о содержании вещества в крови и желудке погибших, данные литературы о временном интервале от момента употребления вещества до достижения максимальной концентрации клозапина в крови [2, 19, 61, 172]. В большинстве случаев (при наличии клозапина в крови) отмечали, что вещество поступило в организм не более чем за 3,6 часа до смерти. При отсутствии данных о концентрации препарата в кро-

ви дать ответ на этот вопрос даже в вероятностной форме не представлялось возможным.

В ответ на вопрос «Каким путём попало отравляющее вещество в организм потерпевшего?» практически во всех случаях (45, что составило 95,7% от 47) было указано, что отсутствие на теле погибшего признаков парентерального (внутривенного, внутримышечного, подкожного) и ректального введения каких-либо веществ свидетельствует о том, что алкоголь и клозапин попали в его организм в результате приёма внутрь. Только в одном случае, когда у погибшего были обнаружены многочисленные инъекционные повреждения, эксперты не утверждали этого категорично (следует помнить, что существует такая лекарственная форма клозапина, как раствор для инъекций, хотя больше распространены таблетки).

Следователей часто интересовал вопрос «Мог ли потерпевший совершить после принятия отравляющих веществ какие-либо действия?» (см. табл. 5.1, 5.4). Эксперты отвечали на него, как правило, следующим образом: «Совершать активные самостоятельные действия (передвигаться) после принятия алкоголя и лекарственного препарата, содержащего клозапин, N. мог только в течение короткого промежутка времени (30–60 минут) — в период всасывания этих веществ. Действий, требующих ясного сознания, он совершать не мог уже спустя 10–15 минут после приёма указанных отравляющих веществ».

Ответить на вопрос «Носил ли приём препаратов клозапина длительный характер или это было разовое его применение?» ни в одном случае не представилось возможным, поскольку данных, которые имелись в материалах дела, не было достаточно для ответа на поставленный вопрос.

В нашей практике встретилось два случая обнаружения клозапина в тканях эксгумированных трупов, в одном из них – через 22 месяца, в другом — через 8 месяцев после смерти человека. Как стало ясным из обзора литературы, в 2006 году Н. А. Горбачёва и соавт. идентифицировали клозапин и произвели его количественное определение в органах трупов, давность наступления смерти которых составила примерно полтора месяца [18]; в диссертационном исследовании

довании О. И. Соколовой отмечено, что при хранении биоматериала при температуре 4°C клозапин определялся в крови и моче через три месяца [89]. В доступной литературе случаев обнаружения клозапина в биоматериале от трупов с большей давностью наступления смерти нами обнаружено не было. Приведём здесь описание наших случаев и применённых методов выявления клозапина.

Случай 1. Ф., мужчина 65 лет, обнаружен мёртвым в вагоне электропоезда. Согласно результатам первичной судебно-медицинской экспертизы, смерть наступила от острой сердечно-сосудистой недостаточности, развившейся вследствие ишемической болезни сердца. У погибшего выявлено: стенозирующий коронаросклероз с кальцинозом, расширение полостей сердца, гипертрофия миокарда (масса сердца 600 г), мелкоочаговый кардиосклероз, очаговый склероз эндокарда; неравномерное кровенаполнение миокарда, распространённая фрагментация мышечных волокон миокарда, острые дистрофические изменения кардиомиоцитов. Указаны некоторые признаки быстро наступившей смерти: полнокровие внутренних органов, жидкое состояние крови, отёк головного мозга, лёгких. У Ф. имелись отдельные морфологические признаки хронической экзогенной интоксикации, а также признаки системного атеросклероза.

В биосредах трупа обнаружен этиловый спирт: в крови — 1,6‰ (что у живых лиц обычно соответствует алкогольному опьянению средней степени), в моче — 2,0‰. Исследования на наличие лекарственных, наркотических веществ в крови и органах трупа в процессе производства первичной экспертизы не выполнялись, подозрения на отравление клозапином у первичного эксперта не было.

Спустя длительное время личные вещи погибшего, в том числе именная пластиковая карта, обнаружены в ходе проведения обыска в квартире гражданина В. Последний являлся подозреваемым в неоднократном хищении чужого имущества на объектах железнодорожного транспорта с отравлением потерпевших клозапином в сочетании с алкоголем. В ходе личного досмотра у В. были изъяты: стеклянный сосуд с таблетками клозапина и фляжка с этиловым спиртом, смешанным с клозапином. Вынесено постановление о назначении ко-

миссионной судебно-медицинской экспертизы, принято решение об эксгумации трупа Ф. с целью исследования его внутренних органов на наличие отравляющих веществ. Таким образом, спустя 1 год и 10 месяцев после смерти Ф. были изъяты и направлены на судебно-химическое исследование фрагменты печени, почек, желудка, мышц бедра, а также образцы грунта из 6 мест (слева, справа, в головном и ножном концах, снизу, сверху от трупа). На момент эксгумации (начало марта) труп находился в состоянии глубокого промерзания. Изъятые органы были серого цвета, с резко выраженными гнилостными изменениями.

Случай 2. К., женщина 77 лет, отправилась на встречу для завершения оформления сделки в Москве по купле-продаже принадлежащей ей 1/2 доли квартиры. Спустя 4 дня её тело было обнаружено в Твери у берега реки Волги на территории ТЭЦ. Причина смерти при проведении первичной судебно-медицинской экспертизы – механическая асфиксия от закрытия просвета верхних дыхательных путей водой при утоплении, что было обосновано рядом макроскопических признаков: «наличие в просвете верхних дыхательных путей большого количества обильно пенящейся слизи, полное прикрытие лёгкими сердечной сорочки, полное выполнение лёгкими плевральных полостей, полосовидные вдавления на боковых поверхностях лёгких в проекции рёбер, множественные очаговые расплывчатые кровоизлияния под висцеральной плеврой, жидкость в пазухах основной кости и полости среднего уха»; исследование на планктон не проводилось. Содержание этилового спирта в крови составило 1,2‰ (что у живых лиц соответствует лёгкому алкогольному опьянению). Спустя 8 месяцев в целях объективного, всестороннего расследования данного уголовного дела была проведена повторная экспертиза трупа, в ходе её обнаружены «переломы остистых отростков 4-го и 5-го шейных позвонков, компрессионный перелом тела 5-го шейного позвонка с кровоизлияниями под твёрдую и мягкую мозговые оболочки спинного мозга, с компрессией спинного мозга, с очагами разможнения вещества спинного мозга»; также были зафиксированы переломы 4-6 рёбер по задней подмышечной линии, кровоизлияния в мягкие

ткани в проекции переломов. В ходе проведения повторной экспертизы выполнялось исследование на планктон: в костном мозге из бедренной и плечевой костей диатомеи и кварцсодержащие микрочастицы не обнаружены, в пробах воды с места происшествия — обнаружены в большом количестве. Для судебно-химического исследования объектами послужили скелетная мышца, желудок, часть печени и почка, начальная часть тонкого кишечника, земля с пяти поверхностей гроба, фрагменты досок с пяти поверхностей внутренних стенок гроба. Этиловый спирт в скелетной мышце в ходе проведения повторной экспертизы не обнаружен.

Обнаружение клозапина в органах обоих трупов проводилось методами тонкослойной хроматографии и спектрофотометрии. В качестве дополнительного метода идентификации и для количественного определения клозапина использовался метод газожидкостной хроматографии на газовом хроматографе Agilent Technologies 6890N с азотно-фосфорным детектором (специфичен к веществам, в структуру которых входит азот и фосфор), на капиллярной колонке 30 м x 0,32 мм, модели Agilent 1909J-413 HP-5. Время удерживания стандартного раствора клозапина (0,10 мг/мл) составило 23,45 мин. В качестве объектов исследования были использованы в первом случае извлечения из печени, почки и желудка, во втором — из печени, почки, желудка и кишечника. На хроматограммах всех исследуемых объектов отмечались пики, аналогичные клозапину по времени удерживания. Количественное определение клозапина в объектах проводилось с введением в извлечения внутреннего стандарта — спиртового раствора амитриптилина (время удерживания — 17,82 мин). Результаты исследований представлены в таблице 5.5.

Поскольку в силу очевидных причин при повторном исследовании судебно-химическое исследование крови не проводилось, достоверно определить, была ли превышена доза этого препарата, могла ли его концентрация непосредственно привести к смерти, каким образом обнаруженные вещества повлияли на причину смерти, — не представляется возможным. В описанных случаях

можно только утверждать, что в момент смерти в органах и тканях находился клозапин, что он был принят незадолго до смерти.

Таблица 5.5

**Результаты количественного определения клозапина
в тканях эксгумированных трупов**

№ случая	Содержание клозапина, мг%			
	в печени	в почке	в желудке	в кишечнике
Случай №1	1,184	0,120	0,935	Не исследовали
Случай №2	0,153	0,020	0,219	0,179

В первом случае комиссией экспертов подтверждена причина смерти, установленная первичным экспертом – острая сердечная недостаточность вследствие ишемической болезни сердца. А следствие получило ответ — в организме погибшего обнаружена смесь клозапина с алкоголем, в любом соотношении этих двух веществ входящая в список одурманивающих веществ, утверждённый Постоянным комитетом по контролю наркотиков в 2005 г. [93].

В задачи и компетенцию судебно-медицинского эксперта не входит юридическая квалификация деяния, но следует подчеркнуть важность понятия «одурманивающее вещество». Так, из Постановления Пленума Верховного Суда Российской Федерации от 27 декабря 2002 г. № 29 известно, что в случаях, когда в целях хищения чужого имущества в организм потерпевшего против его воли или путём обмана введено опасное для жизни или здоровья сильнодействующее, ядовитое или *одурманивающее вещество* с целью приведения потерпевшего в беспомощное состояние, содеянное должно квалифицироваться как разбой [69]. В случаях криминальных отравлений целью преступников является, как правило, не убийство путём отравления, а лишь приведение человека в беспомощное состояние для последующего ограбления, поэтому концентрации препарата редко достигают смертельных.

Во втором случае причина смерти изменена, травма шеи с переломом пятого шейного позвонка и повреждением спинного мозга относится к травмам,

причиняющим тяжкий вред здоровью по признаку опасности для жизни, между её образованием и наступлением смерти имеется прямая причинная связь.

РЕЗЮМЕ

Проведён анализ 69 комиссионных экспертиз, связанных с обнаружением клозапина и этилового спирта в крови и внутренних органах погибших. Экспертизы назначались с целью подтверждения или изменения причины смерти, а также для решения ряда дополнительных вопросов следствия.

Особенностью случаев, поступивших в отдел комиссионных экспертиз, явилась низкая концентрация клозапина в крови (пороговая и ниже — 42% случаев) или отсутствие данных о его содержании в крови — 46,4%. Диагноз и выводы первичных экспертиз в 43 случаях (62,3%) были изменены. Так, больше половины случаев (60,8 %), по мнению комиссий экспертов, являлись случаями смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы, поступление в организм клозапина и этилового спирта послужило лишь фактором, спровоцировавшим декомпенсацию хронического заболевания сердца. В диагнозе и выводах первичных экспертиз во многих случаях имела место гипердиагностика, необоснованное установление диагноза отравления клозапином или сочетанного с этиловым спиртом отравления (диагнозы отравлений отмечались суммарно в 79,7% случаев).

Проанализированы два случая исследования эксгумированных трупов: в одном из них клозапин был обнаружен спустя 8 месяцев, в другом — через 22 месяца после смерти. При таких сроках захоронения говорить об исследовании крови невозможно, но обнаружение препарата во внутренних органах, свидетельствующее об употреблении вещества незадолго до смерти, имеет значение для следствия, так как смесь клозапина с этиловым спиртом входит в список одурманивающих веществ.

В целом назначение комиссионных экспертиз в проанализированных случаях было обоснованным: как правило, первичные эксперты ограничивались суждениями о причине смерти, о давности её наступления, о степени тяжести

вреда здоровью, о соответствии обнаруженной концентрации этилового спирта степени алкогольного опьянения, о механических повреждениях. Комиссией экспертов были даны ответы на вопросы о количестве принятых отравляющих веществ, о времени и пути их введения; о времени, в течение которого потерпевший мог совершать целенаправленные действия; о роли хронических заболеваний и внешних факторов в том или ином случае. Однако существовали и сложные вопросы, ответить на которые ни первичным экспертам, ни комиссии не представилось возможным: к ним, в частности, можно отнести вопрос о длительном употреблении клозапина или его разовом применении.

ГЛАВА 6

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА В СЛУЧАЯХ ОТРАВЛЕНИЙ КЛОЗАПИНОМ

В обзоре литературы мы уже упоминали об аритмогенном действии клозапина. Этому свойству препарата в современной клинической литературе уделяется особое внимание. В отношении ряда психотропных препаратов, к числу которых относится и клозапин, в настоящее время предпринимаются попытки изучения аритмогенного действия, в том числе с помощью ЭКГ; исследования в этой области проводятся преимущественно в отношении пациентов, принимавших те или иные препараты в терапевтических дозах [78, 110].

Цель данной главы — изучение аритмогенного действия клозапина у лиц с острым отравлением данным препаратом, оценка возможности применения полученных результатов в судебно-медицинской практике.

Одним из основных признаков, указывающих на риск развития угрожающих жизни аритмий (пируэт-тахикардия, фибрилляция желудочков), является удлинение интервала QT на ЭКГ [14, 78, 96]. Интервал QT отражает продолжительность общей электрической активности желудочков, включая как деполяризацию, так и реполяризацию, а его удлинение — замедленную и асинхронную реполяризацию миокарда желудочков [14]. Негомогенность процессов реполяризации в миокарде лежит в основе его электрической нестабильности, что и является причиной развития аритмий [14]. Т. В. Ермохина в обзоре литературы ссылается на публикацию М. J. Burns, в которой сообщается об обнаружении удлинения интервала QT у пациентов с острым отравлением клозапином [25]. Однако современные исследователи не ограничиваются простым измерением интервала QT , считая это недостаточно информативным, а рассчитывают несколько показателей: разницу между должным и измеренным интервалом QT , скорректированный интервал QT , дисперсию интервала QT [12, 14, 42]. Методику расчёта данных показателей мы привели в разделе «Материал и методы».

Настоящий раздел нашей работы представляет собой ретроспективный анализ медицинских карт стационарного больного с акцентом на показатели ЭКГ. Поскольку диагностические критерии отравлений клозапином для живых лиц, методы лечения данных отравлений подробно описаны в литературе [25, 84], в нашей работе эти сведения представлены в минимальном объёме.

Наша выборка составила 70 пациентов, которые были разделены на две группы: основная с диагнозом «острое отравление клозапином» (30 человек) и контрольная (40 человек). Критерии включения и исключения, а также половозрастная характеристика групп представлены в главе 2 «Материал и методы». При выборе стационара для проведения исследования мы столкнулись с проблемой: диагноз «острое отравление психотропным препаратом (азалептином?)» в некоторых учреждениях ставился только по клинической картине (гиперсаливация, тахикардия, симптомы со стороны ЦНС и др.), без токсикологического подтверждения, что для нашей работы было недопустимо. Нами был выбран НИИ СП им. Н.И. Склифосовского, поскольку подтверждающее исследование там проводилось.

Большинство пациентов из основной группы были доставлены в стационар службой СМП из дома после попытки суицида (24 человека, 80%). У 2 пострадавших (6,7%) наблюдались криминальные отравления; 2 пациента (6,7%) отравились случайно при попытках самолечения; 2 человека (6,7%) употребили клозапин в высокой дозе с целью опьянения.

Некоторые пациенты страдали психическими заболеваниями: шизофренией — 13 человек (43,3%), эндогенной депрессией — 2 (6,7%), психопатиями — 2 (6,7%). 5 пострадавших (16,7%) страдали хроническим алкоголизмом (у одного из них в сочетании с токсикоманией). 18 человек (60%) состояли на учёте в психоневрологическом диспансере.

При поступлении у пострадавших отмечались нарушения сознания от лёгкой заторможенности до комы. Среднее значение баллов по шкале комы Глазго составило $9,8 \pm 0,7$; распределение пациентов по данному признаку было

следующим: менее 10 баллов — 12 человек (40%), 10-11 баллов — 5 человек (16,7%), 12 и более баллов — 13 (43,3%).

У 22 (73,3%) пациентов отмечался миоз; у 16 (53,3%) — гиперсаливация различной степени выраженности. Средняя частота дыхательных движений была $17,5 \pm 0,61$ в минуту. У всех пострадавших при поступлении зафиксирована тахикардия (см. анализ ЭКГ); среднее систолическое артериальное давление составило $110 \pm 2,4$ мм.рт.ст., среднее диастолическое — $71,2 \pm 2,0$ мм.рт.ст. У 4 человек (13,3%) развился нейролептический синдром.

Приведённая краткая информация о клинической картине отравлений согласуется с литературными данными [25].

Пострадавшим была оказана современная квалифицированная медицинская помощь (проводилась дезинтоксикационная, инфузионная, симптоматическая терапия, форсированный диурез, введение слабительных, фармакологическая стимуляция кишечника, гемосорбция и т.д., в нашей работе мы не будем подробно останавливаться на лечении). У 15 (50%) пациентов при оказании помощи симптомы быстро редуцировались, отмечалась положительная динамика, количество койко-дней составило менее 10. Среднее количество койко-дней у выживших пациентов (18 человек, 60%) составило 5,8.

В 12 случаях (40%), несмотря на проводимые лечебные мероприятия, наступила смерть пострадавших, среднее количество койко-дней у умерших составило 11,3 дня. В 9 случаях (30%) у пациентов внезапно развились неконтролируемые расстройства гемодинамики (резкое падение артериального давления, брадикардия). У 5 пострадавших (16,7%) в терминальном периоде были сняты электрокардиограммы: у 4 человек регистрировалась асистолия, у одного — фибрилляция желудочков. Неконтролируемые расстройства гемодинамики в нашей выборке были зафиксированы у пациентов как в токсикогенной, так и в соматогенной фазе отравления.

В трёх случаях симптомы отравления отошли на второй план: у одного пациента за время пребывания в стационаре развились острые нарушения мозгового кровообращения; у другого причиной смерти стала септикопиемия

(35 койко-дней); у третьего был установлен рак поджелудочной железы с метастазами в печень.

Среди осложнений отравления клозапином у 4 из 12-ти погибших выявлен гнойный трахеобронхит (приложение Б, микрофото 17), у 6-ти — пневмония (микрофото 18), которая была двухсторонней и у 3 человек носила абсцедирующий характер. У 4 человек были найдены острые эрозии желудка, у 1 — острая язва двенадцатиперстной кишки. У 2 пациентов обнаруживался тромбоз вен нижних конечностей, у 1 — посткатетеризационный тромбофлебит. В одном случае на аутопсии выявлены признаки ТЭЛА. Всё это согласуется с данными научной работы Т. В. Ермохиной [25].

У 4 человек из 30 (13,3%) в клиническом диагнозе присутствовал сахарный диабет, причём у 3 — декомпенсированный, у одного больного — впервые выявленный, тяжёлого течения. В 3 случаях диабет был второго типа, в 1 — первого типа. Была ли декомпенсация диабета спровоцирована отравлением клозапином, по имеющимся данным установить затруднительно.

В контрольной группе 9 (22,5%) пострадавших были госпитализированы с травмами бедра, 5 (12,5%) — с повреждениями коленного сустава, 24 (60%) — с травмами голени и 2 (5%) — с повреждениями стопы. Среди повреждений чаще встречались переломы (34 пациента, 85%), реже — разрывы связок (3 человека, 7,5%), ушибы мягких тканей (двое пострадавших, 5%), 1 вывих (2,5%). Среднее количество койко-дней составило у них $24,9 \pm 1,6$, что связано с длительностью лечения переломов, необходимостью иммобилизации пациентов. Общее состояние пострадавших было удовлетворительным, выраженных отклонений от нормы каких-либо показателей в процессе их обследования выявлено не было.

Среднее время проведения электрокардиографического исследования от момента поступления в стационар составило $15,6 \pm 7$ часов, то есть в большинстве случаев исследование выполнялось в первые сутки госпитализации; у 3 пациентов ЭКГ были сняты на догоспитальном этапе. 67 электрокардиограмм были записаны со скоростью 25 мм/с, 3 — со скоростью 50 мм/с. Коли-

чество исследованных отведений в каждом случае было от 8 до 12, в некоторых отведениях произвести измерения не представилось возможным из-за слишком низкой амплитуды зубцов, или зубец *T* был неразличим.

Сводные данные по наиболее важным для нас показателям, отражающим аритмогенное действие клозапина и риск возникновения аритмий, представлены в табл. 6.1.

Таблица 6.1

**Сравнение группы пациентов с острым отравлением клозапином (№1)
с контрольной группой (№2) по основным показателям ЭКГ,
указывающим на риск возникновения аритмий**

Признаки, измеренные и рассчитанные по ЭКГ	Группа № 1 (30 человек)	Группа № 2 (40 человек)	Достоверность различий между группами
1. ЧСС, уд/мин			
Среднее значение и стандартная ошибка среднего ($X \pm m$)	113±3,3	76±1,4	p<0,001
Менее 60	0 (0%)	1 (2,5%)	—
60-80	0 (0%)	22 (55%)	p<0,001
Более 80	30 (100%)	17 (42,5%)	p<0,001
2. Разница между должным и измеренным интервалом QT, мс			
$X \pm m$	72,9±2,8	17,9±1,6	p<0,001
Менее 50	0 (0%)	40 (100%)	p<0,001
Более 50	30 (100%)	0 (0%)	p<0,001
3. Корректированный интервал QTc (продолжительность), мс			
$X \pm m$	480,2±4,1	392,8±2,4	p<0,001
Нормальная	0 (0%)	40 (100%)	p<0,001
Пограничная	3 (10%)	0 (0%)	—
Удлиненная (менее 500 мс)	20 (66,7%)	0 (0%)	p<0,001
Удлиненная (500 мс и более)	7 (23,3%)	0 (0%)	p<0,01
4. Дисперсия интервала QT, мс			
$X \pm m$	51,1±4,4	34,5±1,6	p<0,001
Менее 50	16 (53,3%)	40 (100%)	p<0,001
Более 50	14 (46,7%)	0 (0%)	p<0,001

В основной группе наблюдалась выраженная синусовая тахикардия, присутствовали такие значения, как 113, 115, 117, 122, 127, 134, 135, 137,

146 уд/мин; в целом больше 100 уд/мин — у 21 пациента (70%), у 9 человек — меньше 100 уд/мин (30%).

На выраженность тахикардии, зависящую от концентрации клозапина, обращали внимание исследователи-токсикологи, например, в работе Т.В. Ермохиной прослеживались две основные группы симптомов: развёрнутая картина поражения центральной нервной системы и «синдром малого сердечного выброса»: «...повышение минутного объёма сердца определялось нарастающей тахикардией на фоне снижения ударного объёма сердца»; за счёт высокой тахикардии поддерживалась производительность сердца [24].

Синусовая тахикардия уже сама по себе является не нормой, а одной из форм аритмии, при её наличии миокарду требуется большее количество кислорода, между тем в условиях тахикардии кровоснабжение миокарда, напротив, ухудшается (схема 6.1)

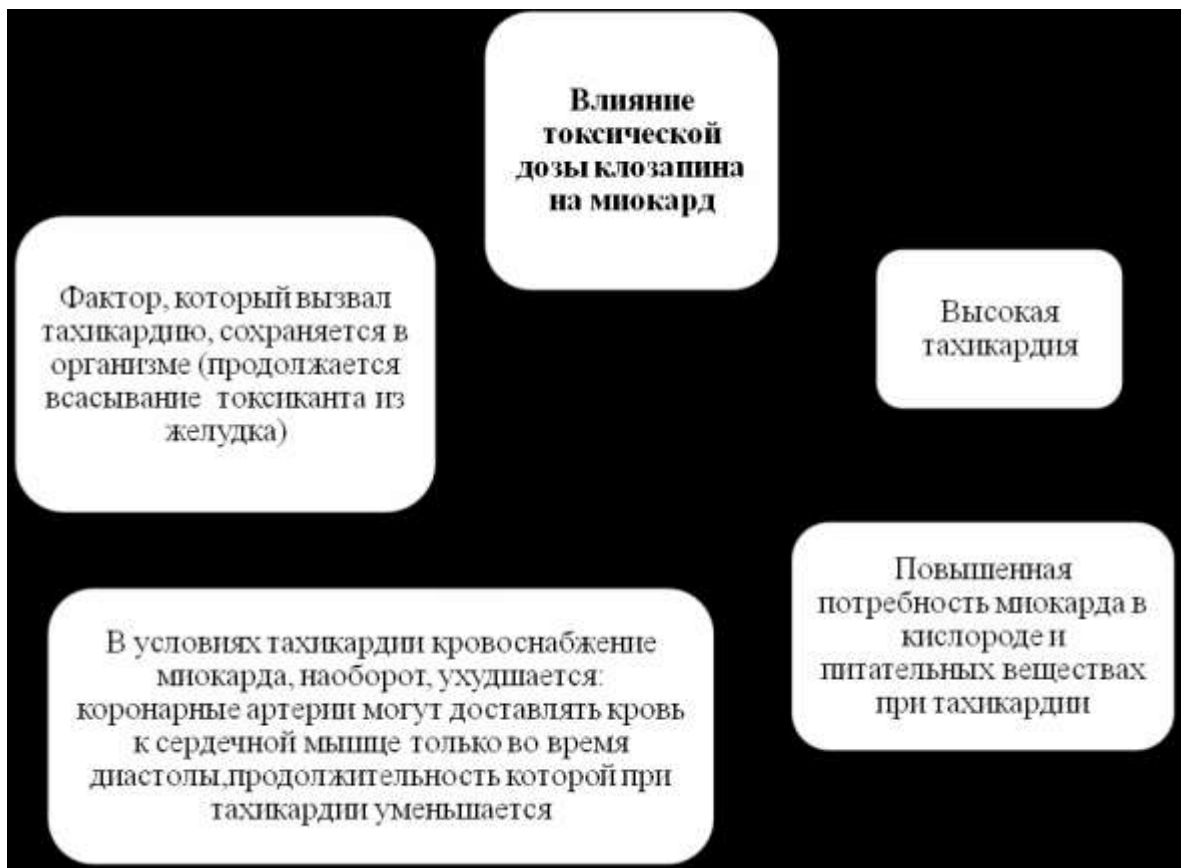


Схема 6.1. «Порочный круг», возникающий при наличии в крови токсической дозы клозапина

Тахикардия при отравлении клозапином имеет сложный генез. Она возникает и как реакция на гипоксию органов и тканей, и вследствие воздействия клозапина на ионные каналы КМЦ [110]. Затем «порочный круг» замыкается, и гипоксия самого миокарда усугубляется.

Вернёмся к табл. 6.1. Значения разницы между должным и измеренным интервалами QT достоверно отличались в основной и контрольной группах, имелись достоверные различия между группами и по продолжительности скорректированного интервала QT (QTc). В основной группе QTc был удлинённым в 90%. В 23,3% случаев продолжительность QTc превышала 500 мс, что свидетельствует о высоком риске аритмий [78].

Обращали на себя внимание случаи, когда на фоне высокой тахикардии (120–135 уд/мин) интервал QT был удлинённым по сравнению с должными значениями, но в разных отведениях показатели ЧСС и измеренного интервала QT были практически одинаковыми, давали небольшой разброс, и дисперсия интервала QT была в пределах нормы. Несмотря на это, между значениями дисперсии интервала QT в основной и контрольной группах также имеются достоверные различия.

У некоторых пациентов выраженная тахикардия, удлинение интервала QT сохранялись на протяжении нескольких дней пребывания в стационаре. Одной из причин такого сохранения риска аритмий, по нашему предположению, является описанная в литературе [25] токсичность образующихся метаболитов клозапина, особенно дезметилклозапина (но решение этого вопроса требует отдельного научного исследования).

Основной механизм смерти в случаях отравления ядами нейротропного действия (к которым относится и клозапин), по «традиционным» представлениям, обусловлен воздействием на центральную нервную систему. Для нас становится очевидным: не умаляя сильного влияния клозапина на центральную нервную систему, важным следует считать воздействие его на сердечно-сосудистую систему, риск развития серьёзных аритмий. Если этот риск высок,

угроза смерти от кардиальных осложнений в ряде случаев выходит на первый план и именно аритмии становятся причиной смерти.

Необходимо помнить о том, что риск развития фатальных аритмий выше при наличии у пострадавшего хронического заболевания сердца, при врождённом синдроме удлинённого интервала QT , при употреблении нескольких веществ, влияющих на интервал QT [46, 96, 110]. В случаях криминальных отравлений клозапином в крови погибших часто обнаруживается этиловый спирт, а он, согласно литературным данным, также способен удлинять интервал QT [98, 106] — риск аритмий возрастает.

Среди погибших высока частота выявления комплекса морфологических изменений в миокарде, составляющего понятие «вторичная кардиомиопатия». Само наличие данного заболевания у человека подразумевает риск развития аритмий даже без приёма клозапина и/или этанола [43].

Для создания ситуации повышенного риска развития фатальных аритмий у лиц, страдающих кардиомиопатией, достаточно и несмертельной дозы клозапина. В литературе сообщается о случаях внезапной смерти у больных, принимавших терапевтические дозы данного препарата [78].

В нашей выборке пациентов информация об имеющихся хронических заболеваниях сердца была следующей: у 7 из 12 погибших при аутопсии обнаруживались признаки кардиомиопатии; из всей выборки живых лиц у 2 человек было диагностировано сочетание ишемической болезни сердца и гипертонической болезни; у 8 пациентов при описании ЭКГ использовалась формулировка «умеренные изменения миокарда».

Если среди документов, представленных судебно-медицинскому эксперту (или комиссии экспертов при проведении комиссионной экспертизы), присутствует ЭКГ, можно рассчитать, имелся ли риск фатальных аритмий у конкретного погибшего с отравлением клозапином. Для этого необходимо измерить показатели, отражающие аритмогенное действие препарата. При расчёте скорректированного интервала QT и разницы между должным и измеренным интервалами используются одни и те же данные (продолжительность интервала QT , ча-

стота сердечных сокращений), и на практике можно измерять только один из них в случае отсутствия достаточного количества времени у эксперта. Мы отметили, что в стационаре при описании ЭКГ врачи пользовались одним показателем — разницей между должным и измеренным интервалами.

Пример измерения показателей интервала QT на ЭКГ приведён в приложении Г.

РЕЗЮМЕ

Клозапин обладает выраженным аритмогенным действием, которое в ряде случаев может играть важную роль в патогенезе отравления и танатогенезе.

При высоких концентрациях клозапина в крови (смертельных, токсических) очевидно негативное влияние на сердце: выраженная тахикардия сложного генеза на фоне продолжающегося воздействия патогенного фактора — всасывания препарата из желудка — создаёт «порочный круг», значительно затрудняя работу миокарда.

При небольших концентрациях препарата в крови (пороговых и ниже) тахикардия не будет выраженной или не будет определяться вовсе [25], а изменения возможны на уровне ионных каналов кардиомиоцитов [110]. Наличие в крови вещества (или веществ), в любой концентрации обладающих аритмогенным действием, может стать пусковым фактором декомпенсации хронического заболевания сердца, нахождение в крови клозапина в такой ситуации можно расценить как фоновое состояние. Данная ситуация не будет являться смертью от острого отравления клозапином.

При экспертном анализе медицинской документации необходимо особое и пристальное внимание уделять результатам электрокардиографического исследования сердца, так как при минимальных затратах труда, простых арифметических расчётах нескольких показателей (разницы между должным и измеренным интервалами QT , скорректированного интервала QT , дисперсии интервала QT) можно получить важную диагностическую информацию относительно предсуществующего риска развития фатальной аритмии при приёме клозапина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе мы анализировали случаи смертельного отравления клозапином и случаи смерти от других причин при наличии клозапина в крови и внутренних органах. В основу главы 4 легли материалы 215 первичных экспертиз; анализ 69 комиссионных экспертиз дополняет и расширяет сложившиеся в этой главе представления об отравлениях клозапином. Глава 6 посвящена исследованию живых лиц, изучению аритмогенного действия клозапина.

В результате проделанной работы нами создан алгоритм экспертной оценки, примерная последовательность вопросов, которые может задать себе эксперт при подозрении на отравление клозапином, при обнаружении этого вещества в крови. Выделены ориентирующие и определяющие диагностические критерии для различных ситуаций.

При отравлениях клозапином, как правило, речь идёт о преднамеренных отравлениях — суицидальных и криминальных. В табл. 7.1 представлены признаки, характерные для данных групп отравлений.

Таблица 7.1

Признаки, характерные для суицидальных и криминальных отравлений клозапином

Признак	Варианты	Случаи, подозрительные на:	
		суицидальное отравление	криминальное отравление
1. Место обнаружения трупа	В квартире	+++	+
	На улице или в общественном месте (вокзалы, вагоны электропоездов)	-	+++
2. Пол погибших	Доля женщин выше	+	-
	Преимущественно мужчины	+	+++
3. Положение трупа на месте обнаружения	Лёжа на кровати под одеялом	+++	-
	Лёжа на земле или на полу	+	+++
4. Особенности условий и обстоятельств наступления смерти	Предсмертные записки, пустые упаковки от клозапина рядом с трупом	+++	-
	Ёмкости из-под алкогольных напитков рядом с трупом	+	+++
	Многочисленные поперечные рубцы на предплечьях*	++	-

Признак	Варианты	Случаи, подозрительные на:	
		суицидальное отравление	криминальное отравление
5. Особенности морфологического (макро- и микроскопического) исследования трупа	Выраженность гемоциркуляторных нарушений в органах	+++	++
	Преимущественно фрагментация мышечных волокон, контрактурные повреждения, волнообразная деформация кардиомиоцитов	+	+++
	Преимущественно миолиз, острые дистрофические изменения кардиомиоцитов	+++	+
	Признаки хронической экзогенной интоксикации	++	++
6. Судебно-биохимическое исследование	Повышение концентрации миоглобина в крови	++	++
	Концентрация миоглобина в моче в пределах нормы	+	+
	Реакция на сердечный тропонин I положительная	+++	+
	Реакция на сердечный тропонин I отрицательная	+	+++
	Нормогликемия	++	+
	Гипергликемия	+	+++
	Наличие гликогена в органах	++	++
7. Судебно-химическое исследование	Концентрация клозапина: смертельная или близкая к смертельной	+++	+
	Концентрация клозапина: пороговая или близкая к пороговой	-	+++
	Сочетание с этиловым спиртом	+	+++
8. Причина смерти	Острое смертельное отравление клозапином	+++	+
	Острое сочетанное отравление этиловым спиртом и клозапином	+	++
	Хроническое заболевание сердца (кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца) на фоне употребления клозапина	+	+++
	Отравление этиловым спиртом на фоне приёма клозапина	-	++
	Холодовая травма на фоне употребления клозапина	-	++

*Косвенно могут свидетельствовать о неблагополучии психического состояния погибшего, о возможном систематическом приёме наркотических веществ.

Отравления, по сумме обстоятельств дела больше похожие на суицидальные — это во многих случаях «истинные» отравления клозапином с наличием смертельной концентрации в крови погибшего или высокой концентрации, близкой к смертельной. Причём концентрации в крови иногда достигают очень больших цифр (в нашем исследовании — 23; 59; 133 мг/л при смертельной — от 2 мг/л), а ещё более высокая концентрация обнаруживается в желудке. Смерть таких лиц наступает на высоте интоксикации; танатогенез преимущественно мозговой, но нельзя исключить и сердечный. При исследовании трупа и при гистологическом исследовании внутренних органов выявляются неспецифические признаки быстро наступившей смерти по асфиктическому типу. Наблюдаются выраженные гемоциркуляторные нарушения в ответ на прекращение дыхания и гипоксию. Это согласуется с данными Л. Н. Зиминой [26, 27].

При криминальных отравлениях концентрация клозапина в крови часто не достигает смертельной; концентрация этилового спирта в случаях сочетанных отравлений также обычно не достигает смертельного уровня (это согласуется с данными О. В. Весёлкиной [13] и Д. Г. Слюндина [84]). Если пострадавший справится с нагрузкой, в том числе с помощью терапевтических мероприятий, — восстановление функций организма может быть быстрым. Но организм многих пострадавших ослаблен регулярным употреблением алкогольных напитков, и дистрофически изменённые клетки печени не способны на должном уровне метаболизировать токсические вещества. У погибших обнаруживаются признаки хронических заболеваний сердца, а также острые изменения в миокарде, являющиеся хотя и неспецифическими, но признаками аритмий: фрагментация, волнообразная деформация мышечных волокон, контрактурные повреждения кардиомиоцитов. Смесь клозапина и этилового спирта, опасная в отношении возникновения фатальных аритмий, оказывает своё негативное влияние на сердце с уже имеющимися патологическими изменениями.

В табл. 7.1 представлены две типичные диагностические ситуации, которые встретились в нашем материале. Кроме этого, были немногочисленные случаи обнаружения в подъездах и квартирах трупов лиц, допускающих неме-

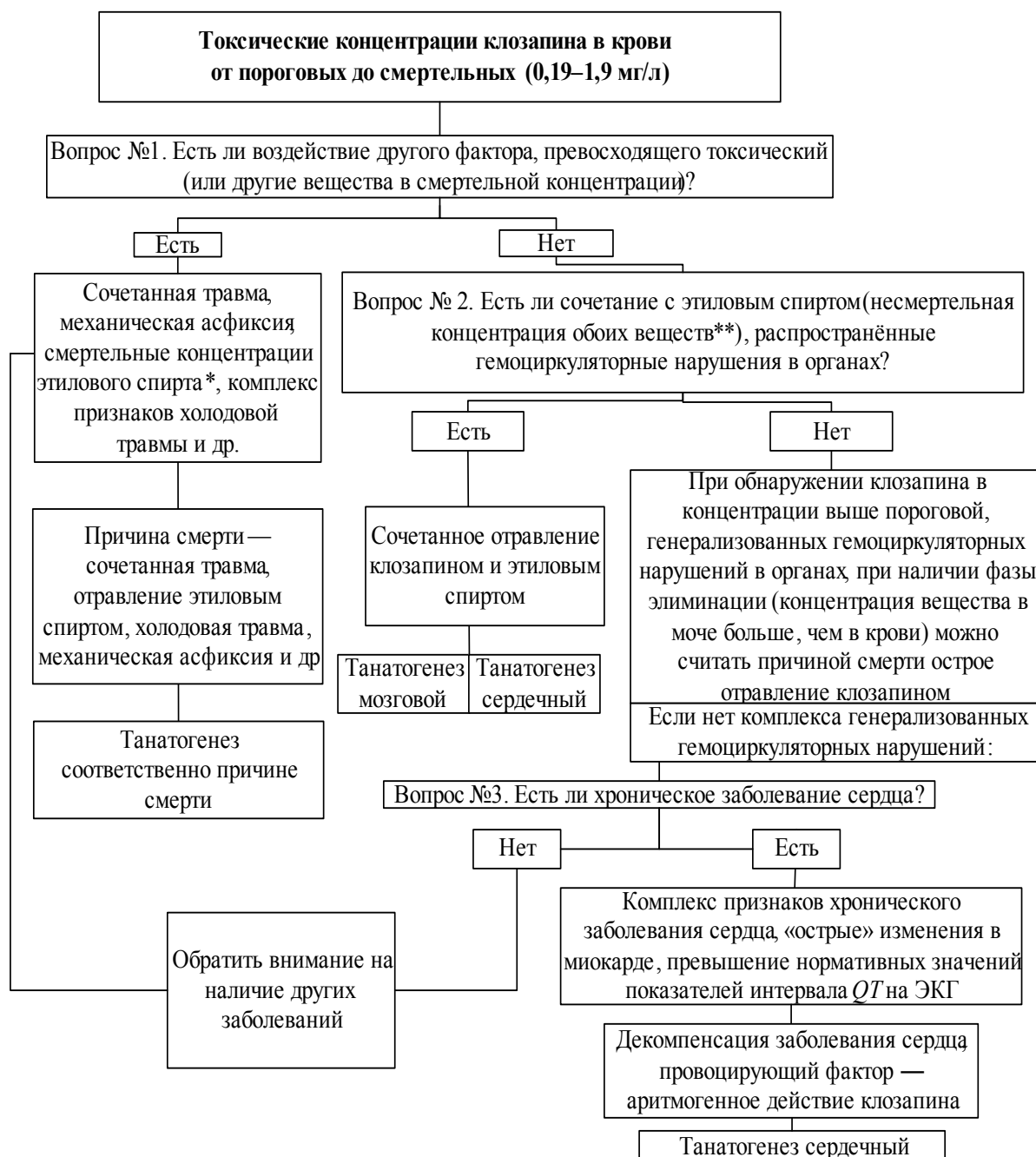
дицинское употребление лекарственных средств, которые принимали клозапин либо в составе одурманивающих смесей (морфин, клозапин, декстрометорфан или морфин, метадон, клозапин, феназепам) либо, по всей видимости, для купирования абстинентного синдрома. У таких лиц была выражена картина хронической экзогенной интоксикации по органам; концентрация клозапина и других препаратов была небольшой; в большинстве случаев смерть их наступала от вторичной кардиомиопатии.

Алгоритм экспертной оценки случаев при обнаружении клозапина в биоматериале

Алгоритм представлен в виде схем (7.1, 7.2, 7.3, 7.4).



Схема 7.1. Алгоритм экспертной оценки при обнаружении смертельной концентрации клозапина в крови



* При обнаружении следующих концентраций этилового спирта в крови (по схеме А. В. Капустина [104]):

— в крови свыше 2,0 ‰ до 3,0 ‰, в моче свыше 3,0 ‰ и более — тяжёлая степень алкогольного опьянения;

— в крови свыше 3,0 ‰, в моче менее 3,0 ‰ в стадии резорбции и более 3,0 ‰ в стадии элиминации (максимум концентрации не имеет значения) — тяжёлая степень алкогольного опьянения; возможна алкогольная кома и наступление смерти.

** При обнаружении следующих концентраций этилового спирта в крови (по схеме А. В. Капустина [104]):

— в крови от 1,0 до 2,0 ‰, в моче значительно больше, чем 2,0 ‰ — определение степени тяжести опьянения производится после оценки содержания этанола в крови с учётом его концентрации в моче (средняя или тяжёлая степень алкогольного опьянения);

— в крови свыше 2,0 ‰ до 3,0 ‰, в моче меньше, чем в крови — средняя степень алкогольного опьянения

Схема 7.2. Алгоритм экспертной оценки при обнаружении концентрации клозапина в крови в диапазоне от пороговых до смертельных



Схема 7.3. Алгоритм экспертной оценки при обнаружении концентрации клозапина в крови в пороговой концентрации и ниже пороговых значений

Если пострадавший поступил в стационар, могут быть свои особенности (схема 7.4). Согласно данным Т. В. Ермохиной [25] и по результатам проведённого нами анализа клинических случаев, одним из основных осложнений отравлений клозапином является пневмония, особенно при развитии комы, при проведении пострадавшему в стационаре ИВЛ. При развитии пневмонии, закончившейся фатально, танатогенез протекает по лёгочному типу, что отличает эти случаи от рассмотренных выше случаев смерти в токсикогенную фазу, где танатогенез, как правило, мозговой или сердечный. Возможно также развитие в стационаре других осложнений, например, септических.

Прижизненное токсикологическое подтверждение отравления клозапином, проведённое при поступлении пострадавшего в стационар, может оказать значительную помощь судебно-медицинскому эксперту. Если смерть наступает в соматогенную фазу отравления, клозапин в крови при судебно-химическом исследовании уже не выявляется. В случаях, когда имеется прижизненное токсикологическое подтверждение, клиническая картина отравления клозапином, морфологические изменения, характерные для осложнений отравления, нет других очевидных причин смерти — по нашему мнению, судебно-медицинский эксперт имеет право поставить диагноз отравления клозапином с указанием развившихся осложнений (даже при отрицательном результате посмертного судебно-химического исследования крови на клозапин).



Схема 7.4. Наиболее вероятные варианты танатогенеза в зависимости от фазы отравления при смерти пострадавших в лечебных учреждениях

В случаях, когда клозапин в крови не обнаружен, но найден во внутренних органах, а обстоятельства наступления смерти совсем не известны, в первую очередь следует обратить внимание на поиск другой (более очевидной) причины смерти. В данной ситуации мы можем утверждать только, что упо-

ребление препарата имело место незадолго до смерти. Среди наших случаев это была преимущественно сердечная смерть с довольно чёткой картиной острых и хронических патологических изменений в миокарде, несколько случаев общего переохлаждения организма и смертельного отравления этиловым спиртом.

О случаях с выраженными гнилостными изменениями, об исследовании эксгумированных трупов подробно говорилось в главе 5; особенность этих случаев — кровь на судебно-химическое исследование направить невозможно. Обнаружение клозапина во внутренних органах таких трупов также свидетельствует о приёме препарата незадолго до смерти. Более точные выводы, как правило, сделать затруднительно. Иногда могут сохраняться признаки хронического заболевания сердца. Если клозапин был употреблён вместе с этиловым спиртом и последний был обнаружен при первичном исследовании, правоохранительные органы получают важную информацию о состоянии одурманивания [93].

Ориентирующие и определяющие критерии в различных диагностических ситуациях при обнаружении клозапина в биоматериале

Для удобства рассмотрения мы заключили следующие критерии в несколько схем (7.5–7.9), каждая характеризует определённую диагностическую ситуацию, в связи с чем они могут быть использованы в практической судебно-экспертной деятельности.

При анализе случаев всегда следует помнить, что клозапин имеет очень широкий профиль рецепторного связывания (более чем с 15-ю типами рецепторов) [25, 77]. В данной работе мы постарались изучить действие данного препарата не только с позиции влияния его на ЦНС, а обратили внимание на важные особенности — влияние на сердечно-сосудистую систему, углеводный обмен.

При низких концентрациях клозапина, в том числе в сочетании с этиловым спиртом, требуется углублённый анализ случая для установления причины смерти. Изучение материалов комиссионных экспертиз позволило установить, что факт употребления клозапина совместно с этиловым спиртом совсем не

обязательно приводит к смертельному исходу. Более верным будет сказать, что организм в этом состоянии становится уязвимым для многих факторов — внешних и внутренних. Воздействие холодового фактора на беспомощного одурманенного человека может привести к холодовой смерти; нарушения внимания, координации движений, реакции на окружающие события приводят к падениям пострадавшего, повышается вероятность транспортной травмы. При наличии хронического заболевания сердца и присутствии таких аритмогенных веществ, как клозапин и этиловый спирт, повышается риск фатальных аритмий, декомпенсации хронического заболевания сердца. В некоторых случаях при наличии клозапина в крови определяется резко выраженная гипергликемия и глюкозурия, что согласуется с данными других исследователей [127, 177], но не до конца ясен механизм этого явления; мы предполагаем, что гипергликемическая кома может стать ведущим звеном патогенеза в таких случаях.



Схема 7.5. Критерии судебно-медицинской диагностики острого смертельного отравления клозапином

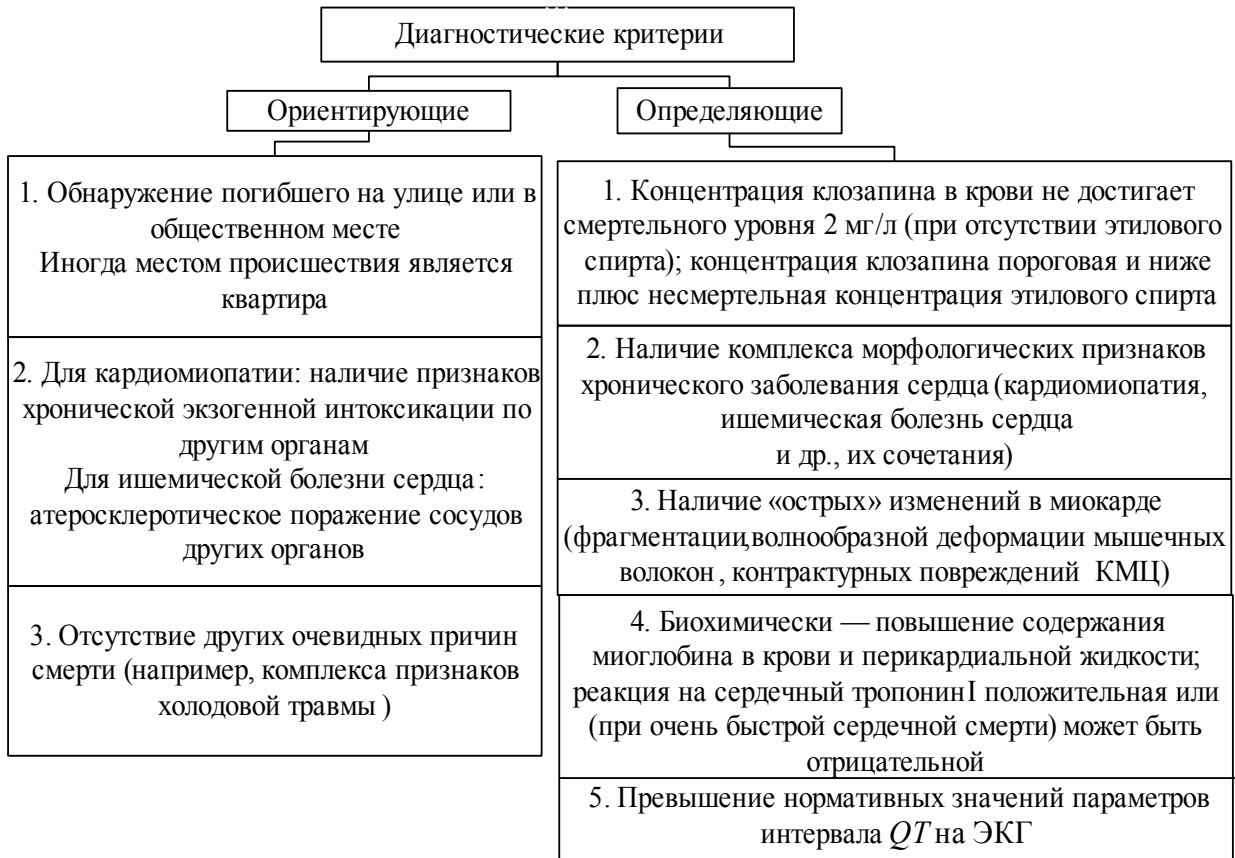
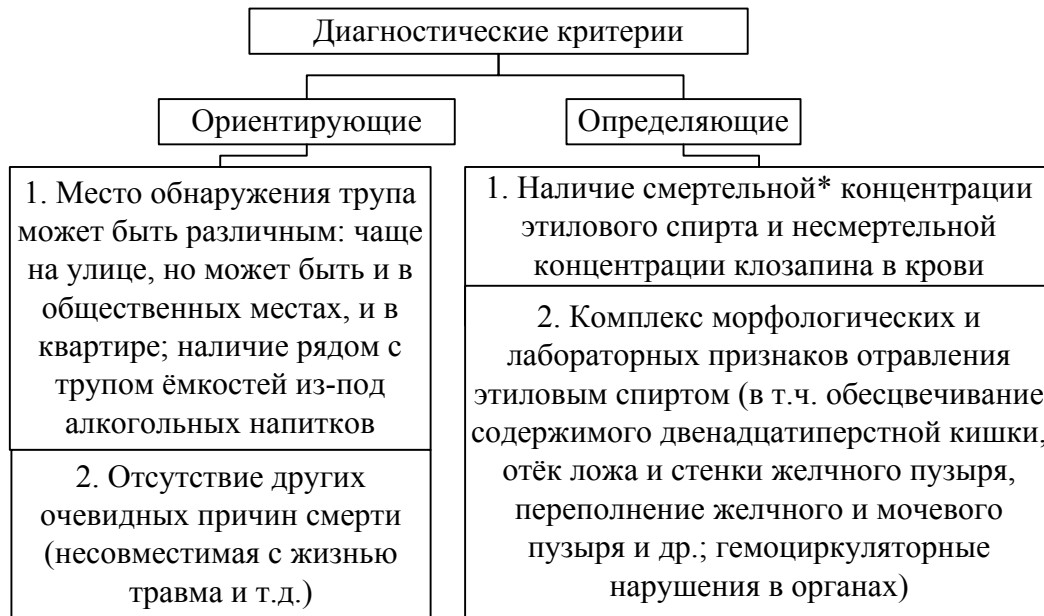


Схема 7.6. Диагностические критерии смерти от заболевания сердечно-сосудистой системы на фоне употребления клозапина (или употребления клозапина и алкогольного опьянения)



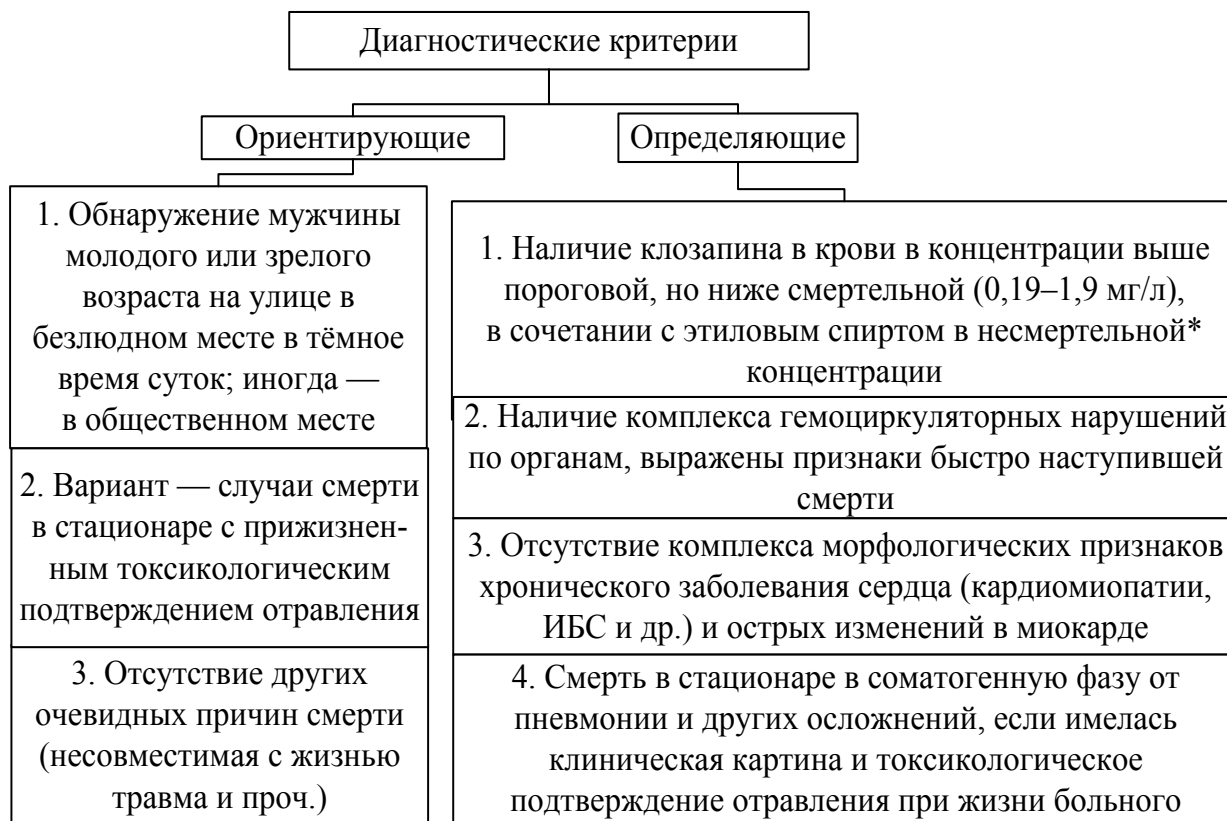
*При обнаружении следующих концентраций этилового спирта в крови (по схеме А. В. Капустина [104]):

— в крови свыше 2,0 ‰ до 3,0 ‰, в моче свыше 3,0 ‰ и более — тяжёлая степень алкогольного опьянения;

— в крови свыше 3,0 ‰, в моче менее 3,0 ‰ в стадии резорбции и более 3,0 ‰ в стадии элиминации (максимум концентрации не имеет значения) — тяжёлая степень алкогольного опьянения; возможна алкогольная кома и наступление смерти.

Данные литературы и экспертный опыт позволяют считать среднесмертельной концентрацией этанола в крови 3,5 ‰ и выше [61].

Схема 7.7. Диагностические критерии смерти от острого отравления этиловым спиртом на фоне употребления клозапина



*При обнаружении следующих концентраций этилового спирта в крови (по схеме А. В. Капустина [104]):

— в крови от 1,0 до 2,0 ‰, в моче значительно больше, чем 2,0‰ — определение степени тяжести опьянения производится после оценки содержания этанола в крови с учётом его концентрации в моче (средняя или тяжёлая степень алкогольного опьянения);

— в крови свыше 2,0 ‰ до 3,0 ‰, в моче меньше, чем в крови — средняя степень алкогольного опьянения.

Схема 7.8. Критерии диагностики сочетанного отравления клозапином и этиловым спиртом



Схема 7.9. Критерии диагностики холодовой смерти на фоне употребления клозапина (или алкогольного опьянения и употребления клозапина)

Примеры рубрицированных судебно-медицинских диагнозов в случаях обнаружения клозапина в биоматериале приведены в приложении Д.

Мы даём себе отчёт, что возможности ретроспективного исследования весьма ограничены, а наш материал и его анализ могут вызывать вопросы и порождать дискуссии. Поэтому, безусловно, вопросы судебно-медицинской диагностики отравлений клозапином не исчерпаны, и новые работы на эту тему заполнят существующие пробелы. Такими представляются нам перспективы будущих исследований.

1. Работа с метаболитами клозапина, внедрение методики с возможностью определять эти вещества в практической деятельности по мере необходи-

мости, уточнение соотношений между токсикантом и его метаболитами в крови; исследования в данной области проводятся в настоящее время. В случаях, когда сам клозапин уже полностью претерпел превращения в организме, имеет значение определение его метаболитов как маркёров недавнего приёма препарата (этот подход применяют в клинической практике в отношении этилового спирта, особенно часто за рубежом [29]), в судебной медицине такое исследование может помочь подтвердить факт употребления клозапина в ряде спорных случаев.

2. Создание удобных для практики научных разработок для повседневного определения скорости метаболизма конкретного человека, возможность определить, «быстрым или медленным метаболитатором» он был. Такое исследование было бы важным не только в отношении клозапина, но и для судебно-медицинской токсикологии в целом. В этом отношении уже имеются первые наработки [91, 92].

3. Представляет интерес дальнейшее изучение вопросов, связанных с посмертным перераспределением веществ, в том числе и клозапина. В отношении посмертного перераспределения интересующего нас препарата имеются следующие публикации [146, 149, 150, 175, 190].

4. Требуется изучения влияния клозапина на состояние углеводного обмена, подтверждение или опровержение гипотезы о декомпенсации «скрытого» сахарного диабета, о развитии гипергликемической комы на фоне отравления клозапином или употребления его с терапевтической целью (на нашем материале проверить это не представилось возможным). В настоящее время в литературе имеются сообщения о клозапин-ассоциированной гипергликемии, но механизмы её возникновения недостаточно изучены [127, 177].

ВЫВОДЫ

1. Установлены частота, динамика, лабораторно-морфологические особенности и трудности дифференциальной диагностики острых смертельных отравлений клозапином по материалам ГБУЗ города Москвы «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы» за период с 2005 г. по 2013 г.

2. Разработан многофакторный комплекс признаков, позволяющий диагностировать острое отравление клозапином и дифференцировать смертельное отравление от фоновой интоксикации (опьянения). На основе анализа эпидемиологических данных, обстоятельств наступления смерти, данных визуального и микроскопического исследований с учётом результата биохимического и судебно-химического исследования тканей и органов погибших создан алгоритм судебно-медицинского исследования в этих случаях.

3. Безусловным доказательством возможного острого смертельного отравления клозапином является количественное его определение в крови, а случаи количественного определения только в моче или во внутренних органах следует рассматривать лишь как факт, подтверждающий его употребление.

4. Анализ макро– и микроскопической картины отравлений клозапином в сопоставлении с токсикологическими, биохимическими и клиническими данными, а также данными специальной литературы, позволил выделить интервалы концентраций, определяющих исход отравлений и имеющих значение для постановки диагноза острого смертельного отравления клозапином: пороговая концентрация \approx не более 0,18 мкг/мл ($0,12 \pm 0,06$ мкг/мл); критическая концентрация \approx 0,19–1,99 мкг/мл ($1,01 \pm 0,2$ мкг/мл); смертельная средняя концентрация \approx 1,1 мкг/мл; смертельная концентрация \approx не менее 2,0 мкг/мл ($3,5 \pm 1,5$ мкг/мл).

5. При изучении клинико-морфологической и лабораторной картины изменений, образующихся в результате острых отравлений при смертельных концентрациях клозапина в крови (не менее 2,0 мкг/мл) установлено его выражен-

ное преимущественное кардиотоксическое действие и определены морфологические, лабораторные и клинические диагностические признаки, которые позволяют проводить дифференциальную диагностику смертельных отравлений клозапином в разных судебно-медицинских диагностических ситуациях, сопровождающихся обнаружением клозапина в биологических средах трупа.

6. Разработаны практические рекомендации по судебно-медицинской диагностике острых смертельных отравлений клозапином: диагностика должна основываться на всём комплексе полученных судебно-медицинским экспертом признаков — неспецифических (эпидемиологические, первичные следственные, обстоятельства и условия наступления смерти, визуальные признаки, макро- и микроскопическая картина внутренних органов, биохимические показатели) и специфических (результаты судебно-химического исследования).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанные критерии установления причины и механизма наступления смерти, алгоритм экспертной оценки в случаях обнаружения клозапина в крови погибших предназначены для применения в повседневной экспертной практике. Они ориентированы на проведение стандартной аутопсии по правилам, установленным в Российской Федерации [72], с привлечением общепринятых лабораторных методов исследования: гистологического, биохимического, судебно-химического.

2. В основе диагностики острых смертельных отравлений клозапином должен быть комплексный подход, включающий в себя анализ всех имеющихся данных: результатов осмотра трупа и места его обнаружения, комплекса морфологических признаков (макро- и микроскопических), биохимических показателей, результатов судебно-химического исследования. Необходимо обращать внимание на наличие, характер и выраженность хронической соматической патологии у погибшего.

3. При всём многообразии случаев, связанных с клозапином, можно выделить группы лиц со сходными обстоятельствами и условиями наступления смерти. В случаях истинных отравлений клозапином с высокими концентрациями вещества в крови обстоятельства дела чаще напоминают суицидальные, среди погибших чаще, чем при криминальных отравлениях, встречаются женщины; типичное место обнаружения трупа — квартира, рядом с трупом могут находиться предсмертные записки, пустые упаковки от клозапина.

Другие обстоятельства дела характерны для криминальных отравлений: трупы мужчин молодого или зрелого возраста обнаруживают на улице в условиях неочевидности или в общественном месте (например, на вокзале), чаще в ночные или утренние часы. Могут иметься косвенные следы ограбления (несоответствие одежды сезону, пустой чехол из-под мобильного телефона, отсутствие денег и документов).

Среди обстоятельств дела в прочих ситуациях можно отметить употребление клозапина токсикоманами и наркоманами в составе одурманивающих смесей или с целью купирования абстинентного синдрома. При этом местом обнаружения трупа является подъезд или квартира; для этих лиц характерен «стереотипный» образ наркомана [100]; недалеко от трупа могут обнаруживаться приспособления для введения наркотических веществ.

4. Все морфологические признаки, выявляемые при судебно-медицинском исследовании трупа при подозрении на отравление, следует объединить в две группы: признаки быстро наступившей смерти и признаки экзогенной интоксикации, обусловленные употреблением токсичных веществ в течение длительного времени. Среди органов и систем, играющих ключевую роль в реализации соматической патологии, в первую очередь можно выделить сердечно-сосудистую и центральную нервную системы; важными представляются также изменения в печени.

Некоторые морфологические признаки, выявляемые у умерших от острого отравления клозапином, нами сгруппированы и представлены в таблице 9.1, а наиболее часто встречающиеся признаки хронической соматической патологии у погибших на фоне употребления клозапина — в таблице 9.2.

Таблица 9.1

Морфологические признаки при остром смертельном отравлении клозапином (ДИ — доверительные интервалы)

Морфологические признаки	Частота, %	95% ДИ
наружные		
трупные пятна интенсивные и разлитые	61,9	55,0–68,4
цианоз лица	27,4	21,6–34,0
одутловатость лица	20,5	15,3–26,5
цианоз слизистых оболочек	54,0	47,0–60,8
субконъюнктивальные экхимозы	11,2	7,3–16,2
полнокровие склер и конъюнктив	50,7	43,8–57,6
внутренние		
жидкое состояние крови	97,2	94,0–99,0
венозное полнокровие внутренних органов	66,5	60,0–72,9
отёк мягкой оболочки головного мозга	62,8	56,0–69,3
отёк головного мозга	92,1	87,6–95,3

Морфологические признаки	Частота, %	95% ДИ
отёк лёгких	94,4	90,5–97,1
очаги эмфиземы лёгких	58,6	51,7–65,6
участки дистелектазов лёгких	16,3	11,6–21,9
жидкая кровь в полостях сердца и крупных сосудах	58,1	51,2–64,8
микроскопические		
фрагментация мышечных волокон миокарда	36,3	29,9–43,1
контрактурные повреждения кардиомиоцитов	29,3	23,3–35,9
миолиз	7,9	4,7–12,4
отёк стромы миокарда	27,0	21,2–33,4
неравномерное кровенаполнение миокарда	50,7	43,8–57,6
волнообразная деформация мышечных волокон миокарда	12,1	8,1–17,2
острые дистрофические изменения кардиомиоцитов	16,7	12,0–22,4
внутриклеточный отёк кардиомиоцитов	10,2	6,5–15,1
гемоциркуляторные нарушения в органах и тканях в виде полиморфных кровоизлияний		
– в мягкие ткани волосистой части головы	15,4	10,8–20,9
– в мягкую оболочку головного мозга	13,0	8,8–18,3
– в ткань головного мозга (периваскулярные)	23,3	17,8–29,5
– под плевро лёгких (субплевральные)	45,6	38,8–52,5
– в ткань лёгких	47,0	40,2–53,9
– под эпикард (субэпикардальные)	19,5	14,5–25,5
– в миокард	10,2	6,5–15,1
– в слизистую оболочку дыхательных путей	4,2	1,9–7,8
– в слизистую оболочку желудка	28,4	22,5–34,9
– в слизистую оболочку кишечника	6,1	3,3–10,1
– в ткань поджелудочной железы	21,2	18,6–30,5
– в слизистую оболочку чашек и лоханок почек	14,9	10,4–20,4
– в ткань селезёнки	8,4	5,0–12,9
– в ткань почек	6,5	3,6–10,7
– в ткань других органов (надпочечники, тимус, печень)	7,9	4,7–12,4

Таким образом, изменения во внутренних органах при отравлениях клозапином неспецифичны. Это затрудняет диагностику данного вида смерти и дифференциацию от других причин, также не имеющих чёткой картины. В то же время учёт этих признаков, включающий количественные характеристики, в их совокупности, с учётом результатов лабораторных исследований, позволяет существенно повысить диагностическую ценность судебно-медицинского исследования при подозрении на смертельное отравление клозапином.

Хроническая соматическая патология, встречающаяся у погибших на фоне употребления клозапина (ДИ – доверительные интервалы)

Морфологические признаки	% в основной выборке	95% ДИ
головной мозг и его оболочки		
атрофия головного мозга (масса мозга <1250 г)	16,7	12,0–22,4
фиброз мягкой оболочки головного мозга	74,4	68,0–80,1
расширение желудочков головного мозга	21,9	16,5–28,0
печень, поджелудочная железа и селезёнка		
жировая дистрофия гепатоцитов	88,8	83,8–92,7
хронический гепатит	48,4	41,5–55,3
гепатомегалия (масса печени \geq 1600 г)	76,7	70,5–82,2
спленомегалия (масса селезёнки \geq 150 г)	32,6	26,3–39,2
фиброз поджелудочной железы	54,9	48,0–61,7
липоматоз поджелудочной железы	55,4	48,4–62,1
лёгкие и дыхательные пути		
хронический бронхит	39,5	32,9–49,4
пневмосклероз	29,3	23,3–35,9
сердечно-сосудистая система (заболевания)		
кардиомиопатия (КМП)	55,8	48,9–62,6
некоторые признаки КМП	11,2	7,3–16,2
атеросклеротическая болезнь сердца	8,8	5,4–13,5
гипертоническая болезнь	2,8	1,0–6,0

5. Чтобы получить необходимый для анализа комплекс данных, необходимо правильно забирать материал на лабораторные исследования во время аутопсии. Грамотное изъятие биоматериала гарантирует проведение адекватных случаю исследований, результаты которых будут способствовать формулированию обоснованных экспертных выводов относительно имеющегося отравления или фонового состояния, способствующего наступлению смерти от других причин.

Рассмотрим кратко наиболее типичные диагностические ситуации и приведём список объектов, которые желательно представить на лабораторные исследования.

А. Острое смертельное отравление клозапином.

Судебно-гистологическое исследование. Рекомендовано забирать 7–8 объектов, в результате исследования которых будут указаны гемоциркуляторные нарушения, наличие и степень выраженности признаков хронической экзогенной интоксикации, наличие других хронических заболеваний. Пример: 1 фрагмент головного мозга (большие полушария с мягкой мозговой оболочкой), 2 фрагмента сердца из разных отделов, 1 фрагмент печени, 1 — лёгкого, 1 — почки, 1 — поджелудочной железы, при необходимости — венечную артерию. В более сложных случаях следует забирать большее количество объектов: например, фрагменты эндокринных желёз — при подозрении на эндокринопатию.

Судебно-биохимическое исследование. В случаях выраженных гемоциркуляторных нарушений — кровь из бедренной вены для определения содержания глюкозы, миоглобина, мочевины и креатинина. Для оценки быстроты наступления смерти, помимо глюкозы, следует взять фрагменты печени, миокарда, скелетной мышцы для исследования на гликоген.

Судебно-химическое исследование: обязательным объектом во всех случаях подозрения на отравление является кровь из периферической (как правило, бедренной) вены. Согласно приказу МЗ РФ №346н, при подозрении на отравление ядовитым веществом эксперту следует направить комплекс внутренних органов: содержимое желудка, одну треть печени, жёлчь, одну почку, а также кровь и мочу [72]. При выраженных гнилостных изменениях объектами будут являться только внутренние органы. Во всех случаях подозрения на отравление берут объекты для исследования на этиловый спирт: кровь из крупных вен конечностей или из синусов твёрдой мозговой оболочки, мочу; при невозможности направить кровь берут мышечную ткань [72]. Данный перечень объектов, направляемых на судебно-химическое исследование, будет постоянным во всех приведённых ниже диагностических ситуациях.

Б. Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний на фоне употребления клозапина.

Обстоятельства и условия наступления смерти: погибшего чаще обнаруживают на улице в условиях неочевидности, реже он поступает в стационар. При анализе медицинской документации особое внимание необходимо уделить электрокардиографическому исследованию, потому что по параметрам интервала QT можно оценить, имелся ли риск возникновения аритмий. С этой целью необходимо рассчитать один-два показателя — разницу между измеренным и должным интервалами QT, скорректированный интервал QT, дисперсию интервала QT. Методика расчёта не сложна и доступна в повседневной практике — потребуются только линейка, калькулятор или программа Microsoft Office Excel (пример расчётов — см. Приложение Г).

При *наружном исследовании* выявляются признаки быстро наступившей смерти; при *внутреннем исследовании* наблюдаются гемоциркуляторные нарушения в органах. Однако выраженность их слабее, чем в случаях со смертельными отравлениями клозапином. Определяется комплекс признаков хронического заболевания сердца.

Судебно-гистологическое исследование. В целом можно брать те же самые объекты, что и в предыдущей ситуации; целесообразно взять несколько кусочков сердца из разных отделов. В заключении эксперта-гистолога будут отражены «острые» изменения кардиомиоцитов (фрагментация мышечных волокон, контрактурные повреждения, волнообразная деформация и др.), признаки хронических заболеваний сердца, гемоциркуляторные нарушения в органах, признаки хронической экзогенной интоксикации по органам, другие хронические заболевания.

Судебно-биохимическое исследование. Правила взятия биоматериала с целью проведения дифференциальной диагностики смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и отравления клозапином не будут отличаться от правил, описанных в источнике [5]. Для проведения диагностики на современном уровне нужно определить сердечный тропонин I, содержание глюкозы, миогло-

бина и активность лактатдегидрогеназы. Для этого достаточно изъять один комплект биологических объектов, обязательно указав место забора: кровь из бедренной вены, кровь из полости правого желудочка сердца, кровь из полости левого желудочка сердца, перикардальная жидкость; для определения активности лактатдегидрогеназы — 7 участков миокарда левого желудочка в отдельные флаконы [5].

В. Смерть от отравления этиловым спиртом на фоне употребления клозапина.

Обстоятельства и условия наступления смерти: трупы погибших чаще обнаруживаются на улице, но могут находиться в различных местах (в квартире, на вокзале и др.); рядом с трупом могут быть ёмкости из-под алкогольных напитков.

При *наружном исследовании* трупа определяются признаки быстро наступившей смерти: разлитые интенсивные синюшно-фиолетовые трупные пятна, цианоз лица и слизистых оболочек, одутловатость лица, полнокровие склер и конъюнктив, субконъюнктивальные экхимозы и др.

При *внутреннем исследовании* выявляется комплекс морфологических признаков отравления этиловым спиртом (обесцвечивание содержимого двенадцатиперстной кишки, отёк ложа и стенки жёлчного пузыря, переполнение жёлчного и мочевого пузыря и др.), а также выраженные гемоциркуляторные нарушения в органах. От полостей и органов трупа ощущается запах алкоголя.

Судебно-гистологическое исследование. Так же, как и при подозрении на отравление клозапином, рекомендуем забирать 7–8 объектов (1 фрагмент головного мозга (большие полушария с мягкой мозговой оболочкой), 2 фрагмента сердца, 1 фрагмент печени, 1 — лёгкого, 1 — почки, 1 — поджелудочной железы).

Судебно-биохимическое исследование. В случаях выраженных гемоциркуляторных нарушений — кровь из бедренной вены для определения содержания глюкозы, миоглобина, мочевины и креатинина. Для оценки быстроты

наступления смерти, помимо глюкозы, следует взять фрагменты печени, миокарда, скелетной мышцы для исследования на гликоген.

Г. Сочетанные отравления клозапином и этиловым спиртом.

Обстоятельства и условия наступления смерти часто свидетельствуют о криминальном характере отравления.

При *наружном и внутреннем исследовании* выявляются выраженные гемоциркуляторные нарушения. Могут наблюдаться морфологические признаки отравления этиловым спиртом (обесцвечивание содержимого двенадцатиперстной кишки, отёк ложа и стенки жёлчного пузыря, переполнение жёлчного и мочевого пузыря и др.).

Набор объектов для исследования материала в судебно-медицинских лабораториях не будет отличаться от объектов, забираемых в случаях подозрения на острое отравление клозапином (см. выше).

Д. Холодовая смерть на фоне употребления клозапина (или отравления им).

Обстоятельства и условия наступления смерти могут свидетельствовать о криминальном характере отравления. Труп погибшего обнаруживается на улице в безлюдном месте, при ограблении может отсутствовать тёплая одежда; при осмотре места происшествия и трупа отмечаются признаки, характерные для прижизненного пребывания человека в условиях низкой температуры окружающей среды: подтаявшее «ложе» трупа, поза «калачиком», сосульки льда у отверстий рта, носа, глаз и др. [101].

При *наружном исследовании* отмечается красноватый оттенок трупных пятен, розоватый оттенок кожи, ознобления кожи (отморожения), морозная эритема, «гусиная кожа», у мужчин — сокращение кожи мошонки и подтянутость яичек ко входам в паховые каналы (признак Пупарева), припухшая, ярко-красная головка полового члена (признак Десятова) [101].

При *внутреннем исследовании* — отёк мягкой мозговой оболочки, рас пространённая эмфизема лёгких, ярко-красная кровь в сердце и крупных сосудах, переполнение кровью левых отделов сердца и крупных артерий, красный

цвет лёгочной ткани на разрезе, ярко-красная окраска поверхностных слоёв мышц, кровоизлияния в слизистой лоханок почек (признак Фабрикантова), отсутствие аутолиза поджелудочной железы, кровоизлияния в слизистую оболочку желудка (пятна Вишневого) и др. [101].

Судебно-гистологическое исследование. Для получения комплекса микроскопических признаков холодовой травмы необходимо направлять следующие объекты: 1 фрагмент головного мозга (большие полушария с мягкой мозговой оболочкой), 1–2 фрагмента сердца, 2 фрагмента лёгкого (в одном из них должны присутствовать бронхи для установления бронхоспазма и других характерных признаков), по одному кусочку печени, поджелудочной железы, почки, 1 фрагмент стенки желудка при подозрении на наличие пятен Вишневого.

Судебно-биохимическое исследование. В лаборатории определяют концентрацию глюкозы в крови, содержание гликогена в печени, сердечной и скелетной мышцах для определения «быстрого» или «медленного» типов переохлаждения [101].

6. Экспертная оценка количественного определения клозапина в крови. В настоящее время для экспертной практики наиболее аргументированной интерпретацией токсикологических данных в отношении острых отравлений клозапином являются результаты отечественного *диссертационного исследования* [24], в котором с позиций доказательной медицины проведена токсикометрическая¹ оценка клинических признаков тяжести химической травмы с установлением концентрационных порогов.

Взяв за основу установленные параметры токсичности, определив их терминологически, с учётом нашего предшествующего опыта [103], предлагаем адаптированную номенклатуру концентраций клозапина в крови для посмертной судебно-медицинской диагностики:

¹ Токсикометрия — методы, позволяющие на основе представлений о критериях вредности оценить количественную степень токсичности и опасности химических веществ при различных способах их воздействия на организм.

- **пороговая концентрация** \approx не более **0,18 мг/л** или **мкг/мл** ($0,12 \pm 0,06$ мг/л или мкг/мл) — минимально действующая, не опасная для жизни концентрация, когда величина химической агрессии ещё не превышает пределов физиологической защиты организма;
- **критическая концентрация** \approx **0,19–1,99 мг/л** ($1,01 \pm 0,2$ мг/л) — допустимый интервал концентраций в отношении токсического эффекта, выходящего за пределы физиологических приспособительных реакций организма;
- **смертельная средняя концентрация** \approx **1,1 мг/л** — максимально переносимая концентрация, когда неопределённый исход химической травмы начинает определяться индивидуальными особенностями состояния организма (пол, возраст, толерантность, алкоголизация и др.);
- **смертельная концентрация** \approx не менее **2,0 мг/л** ($3,5 \pm 1,5$ мг/л) — наименьшая непереносимая концентрация, когда уровень химической травмы несовместим с жизнью.

Примечание: при интерпретации указанных параметров токсичности клозапина необходимо понимание того, что токсичность проявляется как результат взаимодействия на молекулярном уровне токсиканта и целостного организма, и что каждый из участвующих субъектов сложен и изменчив в качественном, количественном и временном отношении, а это значит, что результат их взаимодействия должен рассматриваться с вероятной точки зрения.

Вероятная форма выводов ни в коей мере не умаляет их значимости для судебно-следственных органов. Главное — это давать обоснованные, мотивированные и полные выводы, которые по форме изложения в одних случаях будут категорическими (утвердительными), а в других вероятными (предположительными).

Ставшая уже крылатой фраза: «Вероятное заключение эксперта не может быть положено в основу приговора» выдернута из контекста известного постановления Пленума Верховного суда СССР от 16.03.1971 № 1 «О судебной экспертизе по уголовным делам» и не соответствует его содержанию. По сути, Пленум критиковал не вероятные выводы эксперта, а их неправильную оценку:

суд обязан был указать факты, установленные экспертом, а не ограничиваться лишь ссылкой на его заключение.

Сформулируем некоторые положения, касающиеся посмертной дифференциальной диагностики отравлений клозапином:

- безусловным доказательством возможного острого смертельного отравления клозапином является количественное его определение в крови, а случаи количественного определения только в моче или во внутренних органах следует рассматривать лишь как факт, подтверждающий его употребление;
- при концентрациях клозапина в крови на уровне пороговых значений (не более 0,18 мг/л) версия об остром отравлении как первоначальной причине смерти (основном заболевании) должна быть отвергнута;
- при концентрациях клозапина в крови на уровне критических значений (0,19–1,99 мг/л) риск наступления смерти от острого отравления весьма вероятен; некой отправной точкой в этих случаях может служить смертельная средняя концентрация (1,1 мг/л), когда при прочих равных условиях вероятность смертельного исхода выше у лиц обоего пола старше 50 лет и у лиц женского пола;
- при смертельных концентрациях клозапина в крови (не менее 2,0 мг/л) именно острое отравление должно считаться первоначальной причиной смерти, то есть основным заболеванием, независимо от других факторов и условий.

7. Клозапин и этиловый спирт.

Считается, что совместное использование этилового алкоголя и психотропных препаратов усиливает их угнетающее действие на центральную нервную систему. Тем не менее, ряд авторов отмечает некоторые особенности такого взаимодействия, а именно:

- низкие концентрации алкоголя в крови не вызывают потенцирования угнетающего действия производных диазепинового ряда на ЦНС [44];
- с одной стороны, при однократном приёме алкоголя в больших дозах неспецифически ингибируются изоферменты цитохрома P450, в результате чего угнетается биотрансформация токсикантов, с другой — длительное

применение этанола вызывает индукцию изофермента цитохрома P450, вследствие чего ускоряется элиминация лекарственных препаратов²; однако при наличии хронического алкоголизма (хронической алкогольной интоксикации), биотрансформация как самого алкоголя, так и лекарственных средств заметно снижается [21].

Кроме этого, клиническими исследованиями^{3,4}, которые могут иметь значение для посмертной дифференциальной диагностики случаев употребления клозапина, установлено следующее:

- отравление клозапином на фоне алкогольного опьянения протекает легче, чем в аналогичных случаях при отсутствии этанола;
- более выраженные проявления отравления клозапином (концентрации от токсических до критических) отмечались у лиц, находившихся в состоянии лёгкого опьянения (до 1,5 ‰), и наоборот, при опьянении средней степени и более (1,5–2,5 ‰ и выше) концентрации клозапина соответствовали терапевтическим или пороговым уровням;
- продолжительность лечения пострадавших с лёгким опьянением этанолом в среднем достоверно значимо выше в 2 раза, чем в случаях со средним и тяжёлым опьянением, равно как и у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом.

Известно, что одновременное употребление клозапина с веществами, повышающими активность ферментов системы цитохрома P450 (этанолом, финлепсином, никотином), приводит к более быстрому метаболизму и, соответственно, снижению концентрации клозапина в крови, а совместный приём с препаратами, понижающими активность данного цитохрома (циметидином, кофеином), замедляет метаболизм клозапина. Таким образом,

² Кулес В. Г. «Клиническая фармакология (4-е изд., перераб. и доп.)». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

³ Ильяшенко К. К., Лужников Е. А., соавт. «Особенности острых отравлений клозапином». «Токсикологический вестник», 2009, № 2, с. 2–5.

⁴ Карева М. В. «Комбинированные отравления психофармакологическими препаратами и этиловым алкоголем». Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. М.: 2011.

сочетанные с этанолом отравления клозапином протекают легче, чем аналогичные по тяжести отравления при отсутствии этанола в крови.

Всё вышесказанное свидетельствует о недопустимости однозначного и категорического высказывания относительно смертельного отравления при совместном обнаружении в крови погибших алкоголя и клозапина. Каждый такой случай требует вдумчивого подхода к интерпретации результатов как самого вскрытия, так и судебно-химического исследования, при которой необходимо решить вопрос о роли каждого из этих веществ в механизме наступления смерти.

В заключение следует подчеркнуть, что смесь клозапина с алкоголем в любом процентном соотношении относится к **одурманивающим веществам**, список которых утверждён Постоянным комитетом по контролю наркотиков (протокол от 13.05.2005 № 2/98–2005) [93]. И это уже имеет юридические последствия. Как следует из пункта 23 постановления Пленума Верховного суда РФ, в случаях, когда в целях хищения чужого имущества в организм потерпевшего против его воли или путём обмана введено одурманивающее вещество для приведения его в беспомощное состояние, содеянное квалифицируется как разбой [69].

8. Сочетанные и комбинированные отравления. В некоторых случаях при судебно-химическом исследовании обнаруживаются несколько (чаще два, реже больше) ядовитых (сильнодействующих) веществ, принадлежащих к какой-либо группе ядов в соответствии с принятой в судебной медицине классификацией отравлений [79]. Например, этиловый спирт и клозапин относятся к одной группе ядов, действующих преимущественно на ЦНС, то есть оказывают действие в сочетании друг с другом — «сочетанное отравление» (не путать с «сочетанными заболеваниями»). Термин «комбинированное отравление» более правильно использовать, когда два ядовитых вещества относятся к разным группам ядов (например, клозапин и угарный газ), действующим в комбинации. В этих случаях возникают некоторые нюансы, связанные с формулировкой судебно-медицинского диагноза и составлением экспертных выводов. Дело

в том, что в МКБ–10 не предусмотрены, то есть не имеют кодов, такие нозологические единицы (формы), как сочетанное или комбинированное отравления.

Решить эту проблему можно, применяя предусмотренную правилами⁵ рубрику «комбинированного основного заболевания», представленного двумя и более нозологическими единицами (конкурирующими, сочетанными, основным и фоновым). Судебно-медицинский диагноз и медицинское свидетельство о смерти должны оформляться в соответствии с МКБ–10, а при формулировании экспертного заключения можно использовать привычную нам терминологию — «сочетанное или комбинированное острое отравление тем и иным», подразумеваемая под этим «единую химическую травму».

Трудностей, возникающих при заполнении «Медицинского свидетельства о смерти» можно избежать, соблюдая определённые правила: из двух нозологических единиц в «сочетанном или комбинированном отравлении» необходимо выделить одну, которая должна быть записана и закодирована как первоначальная причина смерти в разделе I пункта 19 «Медицинского свидетельства о смерти», а вторая — в разделе II. Причём приоритет отдаётся нозологической единице, которая:

- 1) имеет наибольшую вероятность быть причиной смерти;
- 2) имеет более высокую вероятность по частоте летальных исходов;
- 3) более значима в социальном аспекте;
- 4) потребовала больших экономических затрат при проведении лабораторной диагностики.

Рубрика «комбинированное основное заболевание» — конкурирующие заболевания, сочетанные заболевания, основное и фоновое заболевания — представляет практически неограниченные возможности для манёвра, позволяя моделировать любые объективные экспертные данные в виде судебно-медицинского диагноза.

⁵ Зайратьянц О. В., Кактурский Л. В. «Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов: справочник». М.: МИА, 2011.

Примеры рубрицированных судебно-медицинских диагнозов в различных диагностических ситуациях приведены в приложении Д.

Соблюдение данных рекомендаций при проведении судебно-медицинской экспертизы поможет сформулировать научно обоснованные выводы в случаях подозрения на острое смертельное отравление клозапином.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов, Г. Г. Основы патологоанатомической практики : руководство / Г. Г. Автандилов. — 2-е изд. — М. : РМАПО, 1998. — 505 с.
2. Азалептин // Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России» [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/azaleptin__5043.htm — Загл. с экрана. — Дата доступа : 18.01.2014.
3. Азалептин — отзывы, цена, инструкция [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://nodrink.me/methods/medicine/azaleptin/> — Загл. с экрана. — Дата доступа : 03.04.2014.
4. Асташкина, О. Г. Судебно-биохимическая диагностика скоропостижной смерти / О. Г. Асташкина, Е. С. Тучик. — М. : Издательство «Спутник +», 2012. — 149 с.
5. Асташкина, О. Г. Комплексная судебно-медицинская лабораторная диагностика причин внезапной смерти : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О. Г. Асташкина. — М., 2012. — 49 с.
6. Афанасьев, В. В. Острая интоксикация этиловым алкоголем : оперативное руководство / В. В. Афанасьев, Л. Т. Рубитель, А. В. Афанасьев. — СПб. : «Интермедика», 2002. — 96 с.
7. Барсегян, С. С. Определение клозапина при судебно-химическом исследовании трупной крови, мочи и печени с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии / С. С. Барсегян, Н. О. Николаева, М. М. Онищенко, Е. М. Саломатин, Е. А. Сальникова // Судебно-медицинская экспертиза. — 2012. — № 4. — С. 43–47.
8. Биохимические методы исследования в судебно-медицинской практике : методические рекомендации (№47). Бюро СМЭ г. Москвы / В. В. Жаров, О. Г. Асташкина, А. М. Наумова. — М., 2008. — 19 с.
9. Богомолова, И. Н. Танатогенез при отравлении психофармакологическими средствами / И. Н. Богомолова, Д. В. Богомоллов // Судебно-медицинская

экспертиза. — 2005. — № 2. — С. 19—22.

10. Бонитенко, Ю. Ю. Отравления азалептином. Клиника, диагностика и лечение / Ю. Ю. Бонитенко, Е. Ю. Бонитенко, Б. В. Батоцыренов // Medline.ru — Российский биомедицинский журнал [Электронный ресурс]. — 2006. — Том 7, Токсикология, выпуск 1. — Режим доступа: www.medline.ru/public/art/tom7/art003pdf.phtml — Загл. с экрана. Дата доступа: 18.01.2014.

11. Бочнер Ф. Психотропные средства: справ. практ. врача: пер. с англ. / под ред. Ю. А. Александровского. — М. : Литтерра, 2004. — 296 с.

12. Ватутин, Н. Т. Дисперсия интервала QT: современное состояние проблемы / Н. Т. Ватутин, Е. В. Кетинг, Н. В. Калинкина, О. И. Столика // Украинский кардиологический журнал. — 2000. — № 1. — С. 23–25.

13. Весёлкина, О. В. Судебно-медицинская экспертиза отравлений, связанных с приёмом клозапина / О. В. Весёлкина, В. А. Клевно, Н. А. Крупина, В. У. Кащанов // Задачи и пути совершенствования судебно-медицинской науки и экспертной практики в современных условиях: Труды VII Всероссийского съезда судебных медиков, 21–24 октября 2013 г., Москва : в 2-х т. Т. 1. — М. : Голден-Би, 2013. — С. 202–205.

14. Галицкая, С. С. Параметры интервала QT в оценке риска неблагоприятных исходов у пациентов с острым инфарктом миокарда / С. С. Галицкая, Н. П. Митьковская // Медицинский журнал: научно-практический рецензируемый журнал (Белорусский государственный медицинский университет). — 2009. — № 4. — С. 16–18.

15. Глушков, С. И. Нарушения системы глутатиона и их роль в патогенезе острых интоксикаций ксенобиотиками с различными механизмами токсического действия : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С. И. Глушков. — СПб., 2006. — 44 с.

16. Годовикова, Л. Н. Сравнительная оценка терапевтической эффективности, побочных действий и осложнений при лечении лепонексом и азалептином / Л. Н. Годовикова // Актуальные вопросы психиатрии и

наркологии: Материалы 8-й науч. конф. психиатров и наркологов Таджикистана. — Душанбе, 1991. — С. 67–69.

17. Гончаренко, В. А. Изолирование, обнаружение и количественное определение лепонекса (клозапина) в трупном материале / В. А. Гончаренко, О. И. Суханова // Проблемы судебной медицины и клинической практики: Материалы Воронежской областной науч.-практ. конф. — Воронеж: Изд-во ВГУ, 1994. — С. 68–71.

18. Горбачёва, Н. А. Определение азалептина в эксгумированном трупном материале / Н. А. Горбачёва, А. М. Орлова, Т. В. Лобачева, В. М. Гончаров // Судебно-медицинская экспертиза. — 2006. — № 2. — С. 40–44.

19. Государственный реестр лекарственных средств. Том II. Типовые клинико-фармакологические статьи (по состоянию на 1 августа 2000 года). Клозапин [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://russia.bestpravo.ru/fed2000/data04/tex16093.htm> — Загл. с экрана. Дата обращения : 18.01.2014.

20. Гофенберг, М. А. Применение метода газовой хроматографии с масс-спектрометрией для определения концентрации клозапина в крови при диагностике острых отравлений / М. А. Гофенберг, Т. Х. Уразаев // Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий: тезисы Российской научной конференции, Екатеринбург, 25-26 сентября 2008 г. — Екатеринбург: Изд. ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 2008. — С. 82–84.

21. Дагаев, В. Н. Клиническая токсикометрия острых отравлений / В. Н. Дагаев, Е. А. Лужников, В. И. Казачков. — Екатеринбург : Чароид, 2001. — 182 с.

22. Диетология / под ред. А. Ю. Барановского. — 4-е изд. — СПб. : Питер, 2012. — 1024 с.

23. Дронова, Ю. М. Состояние глутатионзависимых ферментов антиоксидантной защиты организма в условиях экспериментального моделирования

острого отравления азалептином и амитриптилином / Ю. М. Дронова // Новые технологии в биологии и медицине : материалы межрегиональной науч.-практ. конф. молодых учёных. — Воронеж, 2004. — С. 38–40.

24. Ермохина, Т. В. Острые отравления азалептином (диагностика, клиника, лечение) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. В. Ермохина. — М., 2004. — 24 с.

25. Ермохина, Т. В. Острые отравления азалептином (диагностика, клиника, лечение) : дис. ... канд. мед. наук / Т. В. Ермохина. — М., 2004.

26. Зими́на, Л. Н. Морфологические аспекты острых отравлений лепенексом и финлепсином / Л. Н. Зими́на, Е. Ю. Павленко, К. К. Ильяшенко // Анестезиология и реаниматология. — 2005. — № 6. — С. 35–37.

27. Зими́на, Л. Н. Морфологические аспекты острых отравлений азалептином / Л. Н. Зими́на, Г. В. Михайлова, М. В. Барина, Е. Ю. Павленко, М. А. Полозов, С. В. Попов, П. А. Розумный, К. К. Ильяшенко, Т. В. Ермохина // Судебно-медицинская экспертиза. — 2008. — № 3. — С. 8–10.

28. Значение изменений миокарда для судебно-медицинской диагностики смерти от алкогольной кардиомиопатии. Усовершенствованная медицинская технология (№ разрешения ФС-2006/336-у от 29.11.2006) / А. В. Капустин, О. А. Панфиленко, В. Г. Серебрякова. — Российский центр судебно-медицинской экспертизы Росздрава. — 2007. — Режим доступа: <http://www.forens-med.ru/book.php?id=1103> Загл. с экрана. — Дата доступа : 18.01.2014.

29. Иванов, С. В. Этилглюкуронид — один из наиболее перспективных маркёров употребления алкоголя / С. В. Иванов, Ю. Е. Морозов, Н. А. Иванова // Сборник тезисов конференции АСТЕ'2013, Москва, 27-28 ноября 2013 г. — М. : Издательская группа «Граница», 2013. — С. 55–59.

30. Иванова, Н.А. Судебно-медицинская эпидемиология немедицинского использования клозапина и декстрометорфана / Н.А. Иванова, С.В. Шигеев, С.В. Иванов // Альманах судебной медицины. — 2013. — №16 (17). — С. 15—21.

31. Ивин, А. А. Словарь по логике / А. А. Ивин, А. Л. Никифоров. — М. : Туманит, изд. центр ВЛАДОС, 1997. — 384 с.
32. Изменения сердца при остановке. Остановка сердца на фоне асистолии. «Скорая помощь. Скорая медицинская помощь» [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://meduniver.com/Medical/Neotlogka/1129.html> — Загл. с экрана. — Дата доступа : 18.01.2014.
33. Ильяшенко, К. К. Системный анализ нарушений гомеостаза у больных с токсическим поражением дыхательной системы / К. К. Ильяшенко, А. Н. Ельков // О мерах по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с острыми отравлениями : материалы Российской науч.-практ. конф., Екатеринбург, 18–21 сентября 2002 г. — Москва–Екатеринбург : изд. Уральского университета, 2002. — С. 83–92.
34. Ильяшенко, К. К. Токсическое поражение дыхательной системы при острых отравлениях / К. К. Ильяшенко, Е. А. Лужников. — М. : Медпрактика, 2004. — 175 с.
35. Ильяшенко, К. К. Нарушения лабораторных показателей при отравлениях азалептином и смесью психотропных препаратов / К. К. Ильяшенко, Е. А. Лужников, Т. В. Ермохина, С. Б. Матвеев, Б. В. Давыдов, М. В. Белова, Н. В. Фёдорова, Е. Е. Биткова, Ф. А. Бурдыга, И. А. Бурыкина, М. А. Годков // Токсикологический вестник. — 2007. — № 6. — С. 29–33.
36. Ильяшенко, К. К. Особенности острых отравлений клозапином / К. К. Ильяшенко, Е. А. Лужников, М. В. Белова, Т. В. Ермохина, Ж. А. Лисовик, М. В. Карева, А. Н. Ельков, Л. Н. Зимина, М. В. Барина // Токсикологический вестник. — 2009. — № 2. — С. 2–5.
37. Интервал QT // Интернет — журнал по функциональной диагностике [Электронный ресурс]. Опубликовано 10.10.2012. — <http://fdpro.ru/интервал—qt> Дата доступа: 09.01.2014.
38. Интервал QT / Словари и энциклопедии на «Академике» [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://academic.ru/dic.nsf/ruwiki/206227> — Загл. с экрана. — Дата доступа: 18.01.2014.

39. Интерпретация результатов количественного определения ксенобиотиков по результатам судебно-химического исследования биологического материала : практическое пособие для врачей судебно-медицинских экспертов / Бюро СМЭ Санкт-Петербурга. — СПб., 2009. — 36 с.

40. Клозапин. Типовая клинико-фармакологическая статья (ТКФС) // Обращение лекарственных средств [Электронный ресурс] : база данных содержит ТКФС лекарственных средств, зарегистрированных в России. — 2009. — Режим доступа: <http://www.regmed.ru/InstrShow2.asp?InstrLinkNx=a26ba24ba70ba26b#Descr> — Загл. с экрана. Дата доступа: 20.06.2010.

41. Козлова, И. С. Обнаружение лепонекса (клозапина) в биологическом материале / И. С. Козлова, А. П. Ефимова, Н. С. Симонова, В. Н. Тарасова // Судебно-медицинская экспертиза. — 1986. — Т. 29, № 1. — С. 43–44.

42. Краснокутский, С. В. Методика исследования продолжительности и дисперсии интервала Q-T: нерешённые вопросы / С. В. Краснокутский // Украинский кардиологический журнал. — 2004. — № 2. — С. 83–84.

43. Кульбицкий, Б. Н. Патология проводящей системы сердца в танатогенезе внезапной смерти при алкогольной кардиомиопатии и ишемической болезни сердца / Б. Н. Кульбицкий, З. В. Ларёв, М. В. Федулова, О. П. Денисова, Д. В. Богомолов // Судебно-медицинская экспертиза. — 2012. — № 2. — С. 62–65.

44. Лакин, К. М. Биотрансформация лекарственных веществ / К. М. Лакин, Ю. Ф. Крылова. — М. : Медицина, 1981. — 368 с.

45. Лекции. Антропология [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://lib.rushkolnik.ru/text/22654/index—1.html> — Загл. с экрана. — Дата доступа : 18.01.2014.

46. Лиманкина, И. Н. Синдром удлинённого интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии / И. Н. Лиманкина. // Вестник аритмологии. — 2008. — ВА-№52. — С. 66–71.

47. Лужников, Е. А. Острые лекарственные отравления — ведущая

проблема современной клинической токсикологии / Е. А. Лужников // Острые отравления лекарственными веществами: республиканский сборник научных трудов. — М. : МЗ РФ, НИИ СП им. Н.В.Склифосовского, 1992. — Т. 90. — С. 4–9.

48. Лукьянчиков, П. Ю. Использование газожидкостной хроматографии при химическом анализе азалептина / П. Ю. Лукьянчиков // Проблемы экспертизы в медицине. — 2004. — Т. 4, № 3. — С. 37–38.

49. Макроскопический и органомерический анализ сердца в патологии (часть 1) : пособие для врачей / под ред. проф. Г. Б. Ковальского. — СПб. : Городское патологоанатомическое бюро, 1998. — 60 с.

50. Малкина-Пых, И. Г. Возрастные кризисы: Справочник практического психолога / И. Г. Малкина-Пых. — М. : Эксмо, 2005. — 896 с.

51. Машковский, М. Д. Лекарственные средства. В 2-х т. Т. 1 / М. Д. Машковский. — Изд.13-е, новое. — Харьков : Торсинг, 1998. — 560 с.

52. Медведев, Ю. А. Танатологический анализ в патологоанатомической практике / Ю. А. Медведев. — СПб. : Изд-во ФГУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова Росздрава», 2005. — 176 с.

53. Мелентьев, А. Б. Определение клозапина в крови и моче методом газовой хроматографии - масс-спектрометрии / А. Б. Мелентьев, И. В. Курочкина // Судебно-медицинская экспертиза. — 1999. — № 4. — С. 27–29.

54. Миллиграмм-процент. Материал из Википедии [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://ru.wikipedia.org/wiki/Миллиграмм-процент>. — Загл. с экрана. — Дата доступа: 18.01.2014.

55. Морфологическая диагностика наркотических интоксикаций в судебной медицине / под ред. чл.-кор. Ю. И. Пиголкина. — М. : Медицина, 2004. — 304 с.

56. Мосолов, С. Н. Клинико-фармакологические свойства современных антидепрессантов / С. Н. Мосолов // Психиатрия и психофармакотерапия : Приложение. — 2002. — № 1. — С. 3–7.

57. Мосолов, С. Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия

шизофрении / С. Н. Мосолов // Русский медицинский журнал. — 2004. — Т. 12, №10. — С. 23–28.

58. Мурзаханов, Р. А. Клинические аспекты отравления азалептином / Р. А. Мурзаханов // Актуальные вопросы внутренних болезней (90 лет "Шамовской" больницы) : Сборник. Гор. клин. больница № 1 им. проф. А. Г. Терегулова. — Казань, 2000. — С. 249–252.

59. Невинчанный, В. И. Смертельное отравление лепонексом / В. И. Невинчанный, Е. Н. Вольграм // Судебно-медицинская экспертиза. — 1987. — Т. 30, № 2. — С. 59–61.

60. Новиков, П. И. Экспертиза алкогольной интоксикации на трупе / П. И. Новиков. — М. : Медицина, 1967. — 128 с.

61. О судебно-медицинской диагностике смертельных отравлений этиловым алкоголем и допускаемых при этом ошибках : методические указания. (Утверждены МЗ СССР 03.07.1974 г.) / В. Прозоровский. — Издательство : МЗ СССР. — 12 с.

62. Определение содержания алкоголя в крови. Материал из Википедии [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://ru.wikipedia.org/wiki/Определение_содержания_алкоголя_в_крови — Загл. с экрана. — Дата доступа: 18.01.2014.

63. Осмотр трупа на месте его обнаружения: руководство для врачей / под ред. А. А. Матышева. — М. : Медицина, 1989. — 264 с.

64. Остапенко, Ю. Н. Информационное обеспечение токсикологической помощи при острых отравлениях психотропными препаратами / Ю. Н. Остапенко, Н. Н. Литвинов, Р. С. Хонелидзе // Диагностика и лечение острых отравлений лекарственными препаратами психотропного действия : Материалы гор. науч.-практ. конф., Комитет здравоохранения Москвы, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. — М., 2002. — С. 4–8.

65. Оценка состояния питания [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.nevromed.ru/sprav/190.htm>. — Загл. с экрана. — Дата доступа: 18.01.14.

66. Папышев, И. П. Судебно-медицинская оценка содержания миоглобина в крови и моче при некоторых видах смертельных отравлений / И. П. Папышев, А. Л. Черняев, М. В. Самсонова, Е. М. Кильдюшов, С. С. Обернихин, Л. М. Михалева // Избранные вопросы судебной медицины и экспертной практики. — Хабаровск, 2009. — №10. — С. 93–95.

67. Пауков, В. С. Патологическая анатомия пьянства и алкоголизма / В. С. Пауков, Ю. А. Ерохин // Архив патологии. — 2004. — Вып. 4. — С. 3–9.

68. Попов, М. Ю. Атипичный антипсихотический препарат клозапин (механизмы действия и клиническое применение) / М. Ю. Попов // Обзорение психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева. — 1996. — № 1—2. — С. 155–167.

69. Постановление Пленума Верховного Суда Российской Федерации от 27 декабря 2002 г. № 29 «О судебной практике по делам о краже, грабеже и разбое» // Российская газета. — 2003. — № 9 (3123).

70. Приказ МЗ РФ № 161 от 24.04.2003 г. "Об утверждении инструкции по организации и производству экспертных исследований в бюро судебно-медицинской экспертизы". Зарегистрировано в Минюсте РФ 02.06.2003, № 4616. [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_42647/ — Дата доступа : 17.01.2014.

71. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 24.04.2008 №194н «Об утверждении Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причинённого здоровью человека» (Зарегистрирован в Минюсте РФ 13.08.2008 №12118) // Российская газета, 2008. — №188 (4745).

72. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12 мая 2010 г. № 346н г. Москва "Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации"

[Зарегистрирован в Минюсте РФ 10.08.2010 г., регистрационный № 18111] // Российская газета. — 2010. — №5265.

73. Приказ Минздравсоцразвития России № 380 от 24 мая 2010 г. «О признании утратившим силу приказа министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 декабря 1999 г. № 472 "О перечне лекарственных средств списков А и Б"» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.kuzdrav.ru/drupal/node/822> — Дата доступа: 17.01.2014.

74. Приказ Минздрава РФ № 472 от 31.12.1999 г. «О перечне лекарственных средств списков А и Б» [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://lawrussia.ru/bigtexts/law_195/index.htm — Дата доступа : 17.01.2014.

75. Приказ Минздравсоцразвития России № 785 от 14 декабря 2005 г. «О порядке отпуска лекарственных средств» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 16.01.2006 № 7353) [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_70931/ — Дата доступа : 17.01.2014.

76. Применение гипохлорита натрия в комплексном лечении острых отравлений амитриптилином и лепонексом : методические рекомендации / Лужников Е. А., Петров С. И., Гольдфарб Ю. С. — Комитет здравоохранения г. Москвы. — М., 1999. — 7 с.

77. Раевский, К. С. Современные нейрореплептики: взаимодействие с системами нейротрансмиттеров мозга / К. С. Раевский // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2000. — Т. 2, № 5. — С. 132–134.

78. Резников, М. К. Изменение интервала QT на электрокардиограмме при применении антипсихотических препаратов (обзор литературы) / М. К. Резников, О. Ю. Ширяев // Прикладные информационные аспекты медицины: научно-практический журнал. — 2007. — Т. 10, №1. — С. 100–104.

79. Руководство по судебной-медицинской экспертизе отравлений / под ред. Я. С. Смусина, Р. В. Бережного, В. В. Томилина, П. П. Ширинского. — М. : Медицина, 1980. — 421 с.

80. Руководство по судебной медицине / под ред. В. Н. Крюкова, И. В. Буромского. — М. : Норма : ИНФРА—М, 2014. — 656 с.
81. Сапожникова, М. А. Морфогенез острой дыхательной недостаточности различной этиологии / М. А. Сапожникова, М. В. Барина // Архив патологии. — 1982. — Т. 44, № 8. — С. 47–55.
82. Сборник методических указаний для обучающихся к практическим занятиям по дисциплине «Антропология» для специальности 06.01.03 — Педиатрия (очная форма обучения) / Н. Н. Медведева, Т. В. Казакова, В. П. Ефремова. — Красноярск : тип. КрасГМУ, 2012. — 186 с.
83. Силивончик, Н. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени / Н. Н. Силивончик // Медицинские новости. — 2003. — №7. — С. 49–54.
84. Слюндин, Д. Г. Криминальные отравления клозапином / Д. Г. Слюндин, А. С. Ливанов, А. Ю. Баландин // Научные материалы Международного форума «Неотложная медицина в мегаполисе», 13—14 апреля 2004 г. — М. : ДЗ г. Москвы, ИнфоМедФарм Диалог, 2004. — С. 150–151.
85. Слюндин, Д. Г. Криминальные отравления клозапином / Д. Г. Слюндин, А. С. Ливанов, В. В. Анучин, И. Г. Бобринская, Е. В. Гугова // Анестезиология и реаниматология. — 2007. — № 4. — С. 61–64.
86. Слюндин, Д. Г. Криминальные отравления клозапином : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. Г. Слюндин. — СПб., 2011. — 24 с.
87. Смерть и процесс умирания. Установление причин и механизма смерти [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://coma.su/content/view/13/32/1/1/> — Загл. с экрана. — Дата доступа : 18.01.2014.
88. Содержание фармакологии, её задачи. Положение среди других медицинских и биологических наук. Основные этапы развития фармакологии. Понятие об основных разделах фармакологии // [Электронный ресурс] — 2010. — Режим доступа : <http://max.lgb.ru/farm/farm001.shtml> — Загл. с экрана. — Дата доступа : 18.01.2014.
89. Соколова, О. И. Определение азалептина при судебно-химическом

исследовании : дис. ... канд. фарм. наук / О. И. Соколова. — М., 2007.

90. Соколова, О. И. Обнаружение азалептина при судебно-химическом исследовании трупного материала / О. И. Соколова, Т. Л. Малкова, Н. И. Неволин // Судебно-медицинская экспертиза. — 2007. — № 2. — С. 35–38.

91. Сорокина, В. В. Генетические маркёры в судебно-медицинской оценке случаев острой и хронической интоксикации опийными наркотиками / В. В. Сорокина // Судебно-медицинская экспертиза. — 2010. — № 1. — С. 19–21.

92. Сорокина, В. В. Висцеропатология и непосредственные причины смерти при интоксикации опийными наркотиками и генетический полиморфизм СУР и системы цитокинов / В.В. Сорокина, А. В. Кононов, Е. Г. Поморгайло // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — Т. 26, № 1. — С. 49–53.

93. Список одурманивающих веществ (по состоянию на 1 ноября 2005 г.) (утв. на заседаниях Постоянного комитета по контролю наркотиков, протокол №2/98—2005) // Новые лекарственные препараты. — 2005. — №11. — С. 52.

94. Судебная медицина: учебник / под ред. проф. В. Н. Крюкова. — 5-е изд., перераб. и доп. — М. : Медицина, 2006. — 448 с.

95. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов : учебное пособие / под ред. проф. Н. И. Калетиной. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1016 с.

96. Ушкалова, Е. А. Лекарственные средства и интервал QT / Е. А. Ушкалова // Фарматека. — 2001. — № 7. — С. 45–53.

97. Фартушный, А. Ф. Смертельные дозы и концентрации некоторых лекарственных веществ в биологических объектах / А. Ф. Фартушный // Судебно-медицинская экспертиза. — 1999. — Т. 42, № 5. — С. 16–19.

98. Филев, А. П. Некоторые патогенетические механизмы развития сердечных аритмий при остром алкогольном поражении сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. П. Филев. — Чита, 1998. — 21 с.

99. Хохлов, В. В. Судебная медицина : руководство / В. В. Хохлов. —

3-е изд., перераб. и доп. — Смоленск, 2010. — 992 с.

100. Шигеев, С. В. Судебно-медицинская диагностика смертельных отравлений препаратами опиия (комплексное морфологическое, лабораторное и медико-статистическое исследование) : дис. ... канд. мед. наук / С. В. Шигеев. — М., 2002.

101. Шигеев, В. Б. Холодовая смерть / В. Б. Шигеев, С. В. Шигеев, Е. М. Колударова. — М. : Типография «Новости», 2004. — 183 с.

102. Шигеев, С. В. Судебно-медицинская экспертиза интоксикаций опиатами : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С. В. Шигеев. — М., 2007. — 48 с.

103. Шигеев, В. Б. Меконизм: судебно-медицинские аспекты / В. Б. Шигеев, С. В. Шигеев. — М. : Типография «Новости», 2010. — 360 с.

104. Шигеев, В. Б. Наставления по судебно-медицинскому вскрытию мёртвых тел / В. Б. Шигеев, С. В. Шигеев. — М. : Типография «August Borg», 2014. — 376 с.

105. Шилов, В. В. Возможности применения методов экстракорпоральной детоксикации в лечении острых отравлений азалептином / В. В. Шилов, М. В. Александров, М. И. Громов, А. В. Фёдоров, А. Ю. Андрианов, О. А. Кузнецов // Эфферентная терапия. — 2009. — Т. 15, № 3—4. — С. 32—34.

106. Шляхтина, Н. В. Функциональное состояние проводящей системы сердца и контрактильная функция миокарда у больных острой алкогольной интоксикацией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Шляхтина. — Новосибирск, 2009. — 22 с.

107. Шульпекова, Ю. О. Лекарственные поражения печени / Ю. О. Шульпекова // Consilium Medicum. — 2006. — № 7. — С. 5—9.

108. Электрокардиография (справочник фельдшера) [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.km.ru/zdorove/encyclopedia/elektrokardiografiya—spravochnik—feldshera>. — Дата доступа: 18.01.2014.

109. Элленхорн, М. Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека: В 2 томах / Пер. с англ. Г. К. Фаизовой. — М. :

Медицина, 2003. — Том 1: 1048 с.

110. Abdelmawla, N. Sudden cardiac death and antipsychotics. Part 1. Risk factors and mechanisms / N. Abdelmawla, A. J. Mitchell // *Advances in psychiatric treatment*. — 2006. — № 12. — P. 35–44.

111. Ackenheil, M. Clozapine — pharmacokinetic investigations and biological effects in man / M. Ackenheil // *Psychopharmacology*. — 1989. — Vol. 99. — P. 32–37.

112. Alam, H. B. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 31-2009. A 26-year-old man with abdominal distention and shock / H. B. Alam, G. L. Fricchione, A. S. Guimaraes, L. R. Zukerberg // *The New England journal of medicine*. — 2009. — № 361. — P. 1487–1496.

113. Alvir, J. M. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States / J. M. Alvir, J. A. Lieberman, A. Z. Safferman, J. L. Schwimmer, J. A. Schaaf // *The New England journal of medicine*. — 1993. — Vol. 329, № 3. — P. 162–167.

114. Anonymous. The Crippen trial: Special report of the medical evidence / Anonymous // *The British medical journal*. — 1910. — № 2. — P. 1372.

115. Aravagiri, M. Simultaneous determination of clozapine and its N-desmethyl and N-oxide metabolites in plasma by liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry and its application to plasma level monitoring in schizophrenic patients / M. Aravagiri, S. R. Marder // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. — 2001. — Vol. 26, № 2. — P. 301–311.

116. Baselt, R. C. *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man* / R. C. Baselt, R. H. Cravey. 4-th Ed. — Florida, 1995. — 802 p.

117. Bell, R. The clinical use of plasma clozapine levels (review) / R. Bell, A. McLaren, J. Galanos, D. Copolov // *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. — 1998. — Vol. 32, № 4. — P. 567–574.

118. Boer, F. Drug handling by the lungs / F. Boer // *British journal of anaesthesia*. — 2003. — Vol. 91, № 1. — P. 50–60.

119. Broich, K. Acute clozapine overdose: plasma concentration and outcome / K. Broich, S. Heinrich, A. Marneros // *Pharmacopsychiatry*. — 1998. — Vol. 31, № 4. — P. 149–151.

120. Burns, M. J. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents / M. J. Burns // *Journal of toxicology, clinical toxicology*. — 2001. — Vol. 39, № 1. — P. 1–14.

121. Capel, M. M. Overdose profiles of new antipsychotic agents / M. M. Capel, M. G. Colbridge, J. A. Henry // *The international journal of neuropsychopharmacology*. — 2000. — Vol. 3, № 1. — P. 51–54.

122. Centorrino, F. Serum levels of clozapine and norclozapine in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors / F. Centorrino, R. J. Baldessarini, F. R. Frankenburg, J. Kando, S. A. Volpicelli, J. G. Flood // *The American journal of psychiatry*. — 1996. — Vol. 153, № 6. — P. 820–822.

123. Chatterton, R. Eosinophilia after commencement of clozapine treatment / R. Chatterton // *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. — 1997. — Vol. 31, № 6. — P. 874–876.

124. Christensen, H. Muscle as an autopsy material for evaluation of fatal cases of drug overdose / H. Christensen, A. Steentoft, K. Worm // *Journal — Forensic science society*. — 1985. — Vol. 25, № 3. — P. 191–206.

125. Cirimele, V. Clozapine dose-concentration relationships in plasma, hair and sweat specimens of schizophrenic patients / V. Cirimele, P. Kintz, O. Glosselin, B. Ludes // *Forensic science international*. — 2000. — Vol. 107, № 1–3. — P. 289–300.

126. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons / L. Y. Galichet (Editor) // [Электронный ресурс]. — Pharmaceutical Press 2004. — Режим доступа: http://ebookey.org/Clarke-s-Analysis-of-Drugs-and-Poisons_1296258.html — Загл. с экрана. — Дата доступа: 18.01.2014.

127. Clozapine and Hyperglycaemia. New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority [Электронный ресурс]. — Medsafe Editorial Team,

1999. — Режим доступа : <http://www.medsafe.govt.nz/profs/puarticles/cloz.htm> — Загл. с экрана. — Дата доступа : 18.01.2014.

128. Clozapine Official FDA information, side effects and uses // Drug information online [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.drugs.com/pro/clozapine.html> — Загл. с экрана. — Дата доступа: 18.01.2014.

129. Coe, J. I. Postmortem chemistry update. Emphasis on forensic application / J. I. Coe // The American journal of forensic medicine and pathology. — 1993. — Vol. 14, № 2. — P. 91–117.

130. Collection and storage of specimens for alcohol analysis // Medicolegal Aspects of Alcohol Determination in Biological Samples / Ed. J. C. Garriott. — Year Book Medical Publishers, Boca Raton, FL, 1988. — P. 145–169.

131. Coodin, S. Clozapine therapy and pulmonary embolism / S. Coodin, T. Ballegeer // Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie. — 2000. — Vol. 45, №4. — P. 395.

132. Cook, D. S. Estimating antemortem drug concentrations from postmortem blood samples: the influence of postmortem redistribution / D. S. Cook, R. A. Braithwaite, K. A. Hale // Journal of clinical pathology. — 2000. — Vol. 53, № 4. — P. 282–285.

133. Crandall, C. S. The influence of collection site and methods on postmortem morphine concentrations in a porcine model / C. S. Crandall, S. Kerrigan, R. L. Aguero, J. Lavalley, P. E. McKinney // Journal of analytical toxicology. — 2006. — Vol. 30, № 9. — P. 651–658.

134. Daily, E. Evidence from a population pharmacokinetics analysis for a major effect of CYP_{1A2} activity on inter- and intraindividual variations of clozapine clearance / E. Daily, S. Urien, E. Chanut, B. Claudel, N. Guerra, C. Fernandez, P. Jolliet, M. Bourin // Progress in neuropsychopharmacology and biological psychiatry. — 2002. — № 26 (4). — P. 699–703.

135. De Letter, E. A. Post-mortem redistribution of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') in the rabbit. Part I: experi-

mental approach after in vivo intravenous infusion / E. A. De Letter, K. M. Clauwaert, F. M. Belpaire, W. E. Lambert, J. F. Van Bocxlaer, M. H. Piette. // *International journal of legal medicine*. — 2002. — Vol. 116, № 4. — P. 216–224.

136. De Letter, E. A. Post-mortem redistribution of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ‘ecstasy’) in the rabbit. Part II: post-mortem infusion in trachea or stomach / E. A. De Letter, F. M. Belpaire, K. M. Clauwaert, W. E. Lambert, J. F. Van Bocxlaer, M. H. Piette. // *International journal of legal medicine*. — 2002. — Vol. 116, № 4. — P. 225–232.

137. Drolet, B. Thioridazine lengthens repolarization of cardiac ventricular myocytes by blocking the delayed rectifier potassium current / B. Drolet, F. Vincent, J. Rail, M. Chahine, D. Deschênes, S. Nadeau, M. Khalifa, B. A. Hamelin, J. Turgeon // *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. — 1999. — Vol. 288, № 3. — P. 1261–1268.

138. *Drug Abuse Handbook* / Ed. S. B. Karch. — Boca Raton, FL : CRC Press, 1998. — 1138 p.

139. *Drug interactions in psychiatry* / D. A. Ciraulo, R. I. Shader, D. J. Greenblatt, W. L. Creelman. — 2nd ed. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. — 430 p.

140. DuBuske, L. M. Second-generation antihistamines: the risk of ventricular arrhythmias / L. M. DuBuske // *Clinical therapeutics*. — 1999. — Vol. 21, № 2. — P. 281–295.

141. Edno, L. Assay for quantitation of clozapine and its metabolite N-desmethylozapine in human plasma by high—performance liquid chromatography with ultraviolet detection / L. Edno, I. Combourieu, M. Cazenave, J. Tignol // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. — 1997. — Vol. 16, № 2. — P. 311–318.

142. *Ellenhorn’s medical toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning* / Ed. M. J. Ellenhorn. — Second edition. — Baltimore, Philadelphia, London, Paris : Williams and Wilkins, 1997. — 2047 p.

143. Elliott, E. S. Clozapine-associated extrapyramidal reaction / E. S. Elliott, P. A. Marken, V. L. Ruchter // *The annals of pharmacotherapy*. — 2000. — Vol. 34, № 5. — P. 615–618.

144. Fabrazzo, M. Effect of treatment duration on plasma levels of clozapine and N-desmethylclozapine in men and women / M. Fabrazzo, G. Esposito, R. Fusco, M. Maj // *Psychopharmacology*. — 1996. — Vol. 124, № 1–2. — P. 197–200.

145. Fang, J. Metabolism of clozapine by rat brain: the role of flavin-containing monooxygenase (FMO) and cytochrome P 450 enzymes / J. Fang // *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*. — 2000. — Vol. 25, № 2. — P. 109–114.

146. Ferner, R. E. Post-mortem clinical pharmacology / R. E. Ferner // *British Journal of clinical pharmacology*. — 2008. — Vol. 66, № 4. — P. 430–443.

147. Ferslew, K. E. A fatal drug interaction between clozapine and fluoxetine / K. E. Ferslew, A. N. Hagardorn, G. C. Harlan, W. F. McCormick // *Journal of the forensic sciences*. — 1998. — Vol. 43, № 5. — P. 1082–1085.

148. Fitton, A. Clozapine: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in schizophrenia / A. Fitton, R. C. Heel // *Drugs*. — 1990. — № 40. — P. 722–747.

149. Flanagan, R. J. Effect of post-mortem changes on peripheral and central whole blood and tissue clozapine and norclozapine concentrations in the domestic pig (*Sus scrofa*) / R. J. Flanagan, A. Amin, W. Seinen // *Forensic science international*. — 2003. — Vol. 132, № 1. — P. 9–17.

150. Flanagan, R. J. Suspected clozapine poisoning in the UK/Eire, 1992–2003 / R. J. Flanagan, E. P. Spencer, P. E. Morgan, T. R. Barnes, L. Dunk // *Forensic science international*. — 2005. — Vol. 155, № 2–3. — P. 91–99.

151. Flanagan, R. J. Fatal toxicity of drugs used in psychiatry / R. J. Flanagan // *Human psychopharmacology*. — 2008. — № 23, Supplement 1. — P. 43–51.

152. Freeman, D. J. Solid-phase extraction and high-performance liquid chromatographic analysis of clozapine and norclozapine in human plasma /

D. J. Freeman, M. C. Li, K. Oyewumi // Therapeutic drug monitoring. — 1996. — Vol. 18, № 6. — P. 688–692.

153. Fucci, N. Acute intoxication with orphenadrine and clozapine / N. Fucci, B. Romano, A. Zirilli // Forensic science international. — 2001. — Vol. 123, №1. — P. 13–16.

154. Ganssmann, B. Fatal poisoning with clozapine and perazine. A case report /, B. Ganssmann, G. Skopp, R. Aderjan, R. Mattern // Archiv für Kriminologie. — 1998. — Bd. 201, Ht. 1—2. — S. 11–20.

155. Garriott, J. C. Skeletal muscle as an alternative specimen for alcohol and drug analysis / J. C. Garriott // Journal of forensic sciences. — 1991. — Vol. 36, № 1. — P. 60–69.

156. George, T. P. Leukopenia associated with addition of paroxetine to clozapine / T. P. George, L. Innamorato, M. J. Sernyak, R. J. Baldessarini, F. Centorrino // The journal of clinical psychiatry. — 1998. — Vol. 59, № 1. — P. 31.

157. Gomez, H. F. Postmortem acetaminophen pharmacokinetics: an experimental study of site and time-dependent concentration changes / H. F. Gomez, P. McKinney, S. Phillips, D. V. Roberts, J. Brent, W. A. Watson // Journal of forensic sciences. — 1995. — Vol. 40, № 6. — P. 980–982.

158. Griffiths, C. Fatal poisoning with antipsychotic drugs, England and Wales 1993—2002 / C. Griffiths, R. J. Flanagan // Journal of psychopharmacology. — 2005. — Vol. 19, № 6. — P. 667–674.

159. Haas, S. J. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993–2003 / S. J. Haas, R. Hill, H. Krum, D. Liew, A. Tonkin, L. Demos, K. Stephan, J. McNeil // Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience. — 2007. — Vol. 30, № 1. — P. 47–57.

160. Hadley, C. “Mellow yellow” — intentional abuse of clozapine / C. Hadley, J. Griffith, M. J. Casavant // Journal of toxicology, clinical toxicology. — 2003. — Vol. 41, № 5. — P. 743.

161. Hägg, S. Association of venous thromboembolism and Clozapine / S. Hägg, O. Spigset, T. G. Söderström // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355, № 9210. — P. 1155–1156.
162. Hägg, S. Myocarditis related to clozapine treatment / S. Hägg, O. Spigset, A. Bate, T. G. Söderström // *Journal of clinical psychopharmacology*. — 2001. — Vol. 21, № 4. — P. 382–388.
163. Harry, P. Acute poisoning by new psychotropic drugs / P. Harry // *La Revue du praticien*. — 1997. — Vol. 47, № 7. — P. 731–735.
164. Hasegawa, M. Plasma clozapine and desmethylclozapine levels in clozapine-induced agranulocytosis / M. Hasegawa, P. A. Cola, H. Y. Meltzer // *Neuropsychopharmacology*. — 1994. — Vol. 11, № 1. — P. 45–47.
165. Hilberg, T. Diffusion as a mechanism of postmortem drug redistribution: an experimental study in rats / T. Hilberg, A. Bugge, K. M. Beylich, J. Mørland, A. Bjørneboe // *International journal of legal medicine*. — 1992. — Vol. 105, № 2. — P. 87–91.
166. Hilberg, T. An animal model of postmortem amitriptyline redistribution / T. Hilberg, A. Bugge, K.M. Beylich, J. Ingum, A. Bjørneboe, J. Mørland // *Journal of forensic sciences*. — 1993. — Vol. 38, № 1. — P. 81–90.
167. Hilberg, T. Postmortem release of amitriptyline from the lungs; a mechanism of postmortem drug redistribution / T. Hilberg, J. Mørland, A. Bjørneboe // *Forensic science international*. — 1994. — Vol. 64, № 1. — P. 47–55.
168. Holt, D. W. Postmortem assay of digoxin by radioimmunoassay / D. W. Holt, J. G. Benstead // *Journal of clinical pathology*. — 1975. — Vol. 28, № 6. — P. 483–486.
169. Iverson, S. Predicting drug-induced agranulocytosis: characterizing neutrophil-generated metabolites of a model compound, DMP 406, and assessing the relevance of an in vitro apoptosis assay for identifying drugs that may cause agranulocytosis / S. Iverson, N. Zahid, J. P. Uetrecht // *Chemico-biological interactions*. — 2002. — Vol. 142, № 1–2. — P. 175–199.

170. Jann, M. W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clozapine / M. W. Jann, S. R. Grimsley, E. C. Gray, W. H. Chang // *Clinical pharmacokinetics*. — 1993. — Vol. 24, № 2. — P. 161–176.

171. Jones, G. R. Site dependence of drug concentrations in postmortem blood — a case study / G. R. Jones, D. J. Pounder // *Journal of analytical toxicology*. — 1987. — Vol. 11, № 5. — P. 186–190.

172. Kaladjian, A. Clozapine monitoring: plasma or serum levels? / A. Kaladjian, B. Bery, E. Deturmeny, B. Bruguerolle // *Therapeutic drug monitoring*. — 1999. — Vol. 21, № 3. — P. 327–329.

173. Karmacharya, R. Clozapine-induced eosinophilic colitis / R. Karmacharya, M. Mino, W. F. Pirl // *The American journal of psychiatry*. — 2005. — Vol. 162, № 7. — P. 1386–1387.

174. Keller, T. Fatal overdose of clozapine / T. Keller, A. Miki, S. Binda, R. Dirnhofer // *Forensic science international*. — 1997. — Vol. 86, № 1–2. — P. 119–125.

175. Kerswill, R. M. Clozapine and Postmortem Redistribution / R. M. Kerswill, M.R. Vicente // *The American journal of psychiatry*. — 2003. — Vol. 160, № 1. — P. 184.

176. Kilian, J. G. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine / J. G. Kilian, K. Keit, C. Lawrence, D. S. Celermajer // *Lancet*. — 1999. — № 354. — P. 1841–1845.

177. Koller, E. Clozapine-associated diabetes / E. Koller, B. Schneider, K. Bennett, G. Dubitsky // *The American journal of medicine*. — 2001. — Vol. 111, № 9. — P. 716–723.

178. Koren, G. Postmortem redistribution of digoxin in rats / G. Koren, S. M. MacLeod // *Journal of forensic sciences*. — 1985. — Vol. 30, № 1. — P. 92–96.

179. Koski, A. Interpretation of postmortem toxicology results. Pharmacogenetics and Drug-Alcohol Interaction : Academic dissertation / A. Koski. — Helsinki, 2005. — 56 p.

180. Krassner, M. B. Personal communication / M. B. Krassner, J. Poploski. — Sandoz Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey. — 1991.
181. Ku, M. T. Bezoars / M. T. Ku // *Clinical toxicology review*. — 1996. — Vol. 18, № 9. — P. 22–26.
182. Kudo, K. Postmortem changes of triazolam concentrations in body tissues / K. Kudo, T. Nagata, K. Kimura, T. Imamura, N. Urakawa // *Nihon hōigaku zasshi (The Japanese journal of legal medicine)*. — 1992. — Vol. 46, № 5. — P. 293–296.
183. Kugelberg, F. C. Postmortem redistribution of the enantiomers of citalopram and its metabolites: an experimental study in rats / F. C. Kugelberg, H. Druid, B. Carlsson, J. Ahlner, F. Bengtsson // *Journal of analytical toxicology*. — 2004. — Vol. 28, № 8. — P. 631–637.
184. Kugelberg, F. C. Early-phase postmortem redistribution of the enantiomers of citalopram and its demethylated metabolites in rats / F. C. Kugelberg, M. Kingbäck, B. Carlsson, H. Druid // *Journal of analytical toxicology*. — 2005. — Vol. 29, № 4. — P. 223–228.
185. Kurz, M. Extrapyramidal side effects of clozapine and haloperidol / M. Kurz, M. Hummer, H. Oberbauer, W. W. Fleischhacker // *Psychopharmacology*. — 1995. — Vol. 118, № 1. — P. 52–56.
186. Lamah, J. Pharmacology of N-desmethylozapine / J. Lamah, E. S. Burstein, E. Taylor, D. M. Weiner, K. E. Vanover, D. W. Bonhaus // *Pharmacology and therapeutics*. — 2007. — Vol. 115, № 2. — P. 223–231.
187. Leikin, J. Post-mortem toxicology: what the dead can and cannot tell us / J. Leikin, W. Watson // *Journal of toxicology. Clinical toxicology*. — 2003. — Vol. 41, № 1. — P. 47–56.
188. Macan, J. The changing pattern of poisoning with psychoactive drugs in Croatia / J. Macan, R. Turk, D. Plavec, I. Bosan-Kilibarda // *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*. — 2000. — Vol. 51, № 4. — P. 381–387.
189. McKinney, P. E. Vitreous humor cocaine and metabolite concentrations: do postmortem specimens reflect blood levels at the time of death? / P. E. McKinney,

S. Phillips, H. F. Gomez, J. Brent, M. MacIntyre, W. A. Watson // *Journal of forensic sciences*. — 1995. — Vol. 40, № 1. — P. 102–107.

190. Meeker, J. E. Clozapine tissue concentrations following an apparent suicidal overdose of Clozaril / J. E. Meeker, P. W. Herrmann, C. W. Som, P. C. Reynolds // *Journal of analytical toxicology*. — 1992. — Vol. 16, № 1. — P. 54–56.

191. Merrill, D. B. Adverse cardiac effects associated with clozapine / D. B. Merrill, G. W. Dec, D. C. Goff // *Journal of clinical psychopharmacology*. — 2005. — Vol. 25, № 1. — P. 32–41.

192. Modai, I. Sudden death in patients receiving clozapine treatment. A preliminary investigation / I. Modai, S. Hirschmann, A. Rava, R. Kurs, P. Barak, P. Lichtenberg, M. Ritsner // *Journal of clinical psychopharmacology*. — 2000. — Vol. 20, № 3. — P. 325–327.

193. Moriya, F. Postmortem diffusion of drugs from the bladder into femoral venous blood / F. Moriya, Y. Hashimoto // *Forensic science international*. — 2001. — Vol. 123, № 2–3. — P. 248–253.

194. Nyberg, S. Saturation of striatal D₂ dopamine receptors by clozapine / S. Nyberg, Y. H. Chou, C. Halldin // *The international journal of neuropsychopharmacology*. — 2002. — Vol. 5, № 1. — P. 11–16.

195. Owen, J. A. Clozapine concentrations and clinical response in schizophrenic patients / J. A. Owen, N. J. Delva, J. S. Lawson // *The American journal of psychiatry*. — 1992. — Vol. 149, № 8. — P. 1120–1121.

196. Paciullo, C. A. Evaluating the association between clozapine and venous thromboembolism / C. A. Paciullo // *American journal of health—system pharmacy*. — 2008. — Vol. 65, № 19. — P. 25–29.

197. Pall, H. Schwere Leponex[®]: Vergiftung und ihre intensive Behandlung / H. Pall // *Wiener klinische Wochenschrift*. — 1976. — Ht. 88. — S. 179–182.

198. Pélissier-Alicot, A. L. Mechanisms underlying postmortem redistribution of drugs: a review / A. L. Pélissier-Alicot, J. M. Gaulier, P. Champsaur, P. Marquet // *Journal of analytical toxicology*. — 2003. — Vol. 27, № 8. — P. 533–544.

199. Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care / World Health Organization. — Geneva, 2009. — 68 p.

200. Plueckhahn, V. D. The evaluation of autopsy blood alcohol levels / V. D. Plueckhahn // *Medicine, Science and the Law*. — 1968. — Vol. 8, № 3. — P. 168–176.

201. Pohland, R. C. Postmortem serum and tissue redistribution of fluoxetine and norfluoxetine in dogs following oral administration of fluoxetine hydrochloride (Prozac) / R. C. Pohland, N. R. Bernhard // *Journal of forensic sciences*. — 1997. — Vol. 42, № 5. — P. 812–816.

202. Pounder, D. J. Postmortem drug redistribution — a toxicological nightmare / D. J. Pounder, G. R. Jones // *Forensic science international*. — 1990. — Vol. 45, № 3. — P. 253–263.

203. Pounder, D. J. Postmortem absorption of drugs and ethanol from aspirated vomitus — an experimental model / D. J. Pounder, K. Yonemitsu // *Forensic science international*. — 1991. — Vol. 51, № 2. — P. 189–195.

204. Pounder, D. J. Postmortem diffusion of alcohol from the stomach / D. J. Pounder, D. R. Smith // *The American journal of forensic medicine and pathology*. — 1995. — Vol. 16, № 2. — P. 89–96.

205. Pounder, D. J. Postmortem diffusion of drugs from gastric residue: an experimental study / D. J. Pounder, C. Fuke, D. E. Cox, D. Smith, N. Kuroda // *The American journal of forensic medicine and pathology*. — 1996. — Vol. 17, № 1. — P. 1–7.

206. Raaska, K. Pharmacokinetic interactions of clozapine in hospitalized patients: Academic dissertation / K. Raaska. — Helsinki, 2003. — 111 p.

207. Rauber-Lüthy, C. Minimal dose for severe poisoning and influencing factors in acute human clozapine intoxication: a 13-year retrospective study / C. Rauber-Lüthy, H. Kupferschmidt, S. Krähenbühl, A. Ceschi // *Clinical neuro-*

pharmacology. — 2010. — Vol. 33, № 5. — P. 230–234. doi: 10.1097/WNF.0b013e3181f0ec55.

208. Ray, W. A. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death / W. A. Ray, S. Meredith, P. B. Thapa, K. G. Meador, K. Hall, K. T. Murray // *Archives of general psychiatry*. — 2001. — Vol. 58, № 12. — P. 1161–1167.

209. Ray, W. A. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death / W. A. Ray, C. P. Chung, K. T. Murray, K. Hall, C. M. Stein // *New England journal of medicine*. — 2009. — Vol. 360, № 3. — P. 225–235.

210. Reith, D. Features and toxicokinetics of clozapine in overdose / D. Reith, J. P. Monteleone, I. M. Whyte, W. Ebell, N. H. Holford, G. L. Carter // *Therapeutic drug monitoring*. — 1998. — Vol. 20, № 1. — P. 92–97.

211. Renwick, A. C. Monitoring of clozapine and norclozapine plasma concentration-time curves in acute overdose / A. C. Renwick, A. G. Renwick, R. J. Flanagan, R. E. Ferner // *Journal of toxicology, clinical toxicology*. — 2000. — Vol. 38, № 3. — P. 325–328.

212. Rouzioux, J. M. Résultats des analyses toxicologiques lors des autopsies medico-légales: intérêt — difficultés d'interprétation / J. M. Rouzioux // *Acta medicae legalis et socialis (Liege)*. — 1980. — Vol. 30, № 3. — P. 25–42.

213. Sadek, E. Anagement of acute clozapine intoxication by repeated doses of activated charcoal and physostigmine salicylate / E. Sadek, A. Gatterer, S. Fitzal // *Antidote therapy: new aspects and current controversies: European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists, scientific meeting, July 2–5 1997*. — Oslo, Norway, 1997. — P. 122.

214. Sadler, D. W. Drug accumulation and elimination in *Calliphora vicina* larvae / D. W. Sadler, C. Fuke, F. Court, D. J. Pounder // *Forensic science international*. — 1995. — Vol. 71, № 3. — P. 191–197.

215. Sawyer, W. R. Postmortem disposition of morphine in rats / W. R. Sawyer, R. B. Forney // *Forensic science international*. — 1988. — Vol. 38, № 3–4. — P. 259–273.

216. Schulz, M. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics / M. Schulz, S. Iwersen-Bergmann, H. Andresen, A. Schmoldt // *Critical care*. — 2012. — Vol. 16, № 4. — P. 136.
217. Skopp, G. Stability of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in fresh blood and plasma and postmortem blood samples / G. Skopp, L. Pötsch, A. Klingmann, R. Mattern // *Journal of analytical toxicology*. — 2001. — Vol. 25, № 1. — P. 2–7.
218. Skopp, G. Preanalytic aspects in postmortem toxicology / G. Skopp // *Forensic science international*. — 2004. — Vol. 142, № 2–3. — P. 75–100.
219. Straus, S. M. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death / S. M. Straus, G. S. Bleumink, J. P. Dieleman, J. van der Lei, G. W.'t Jong, J. H. Kingma, M. C. Sturkenboom, B. H. Stricker // *Archives of internal medicine*. — 2004. — Vol. 164, № 12. — P. 1293–1297.
220. Suessbrich, H. The inhibitory effect of the antipsychotic drug haloperidol on HERG potassium channels expressed in *Xenopus* oocytes / H. Suessbrich, R. Schönherr, S. H. Heinemann, B. Attali, F. Lang, A. E. Busch // *British journal of pharmacology*. — 1997. — Vol. 120, № 5. — P. 968–974.
221. Toxic drug concentrations [Электронный ресурс] // Office of the Chief Medical Examiner, North Carolina. — 2009. — Режим доступа: http://www.ocme.unc.edu/toxicology/OCME_Tox.html - Загл. с экрана. — Дата доступа: 23.08.2010.
222. Uges, D. R. A // *TIAFT Bulletin of The International Association of Forensic Toxicologist*. — 1996. — Vol. 26, № 1. — Supplement.
223. Volpicelli, S. A. Determination of clozapine, norclozapine and clozapine-N-oxide in serum by liquid chromatography / S. A. Volpicelli, F. Centorrino, P. R. Puopolo, J. Kando, F. R. Frankenburg, R. J. Baldessarini, J. G. Flood // *Clinical chemistry*. — 1993. — Vol. 39, № 8. — P. 1656–1659.
224. Weigmann, H. Automated determination of clozapine and major metabolites in serum and urine / H. Weigmann, J. Bierbrauer, S. Härtter, C. Hiemke // *Therapeutic drug monitoring*. — 1997. — Vol. 19, № 4. — P. 480–488.

225. Williams, D. P. Induction of metabolism-dependent and -independent neutrophil apoptosis by clozapine / D. P. Williams, M. Pirmohamed, D. J. Naisbitt, J. P. Uetrecht, B. K. Park // *Molecular pharmacology*. — 2000. — Vol. 58, № 1. — P. 207–216.

226. Worm, K. Clozapine cases with fatal, toxic or therapeutic concentrations / K. Worm, B. Kringsholm, A. Steentoft // *International journal of legal medicine*. — 1993. — Vol. 106, № 3. — P. 115–118.

227. Yarema, M. C. Key concepts in postmortem drug redistribution / M. C. Yarema, C. E. Becker // *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa)*. — 2005. — Vol. 43, № 4. — P. 235–241.

228. Yun, K. Distribution of clozapine in poisoned rabbits / K. Yun, G. Li // *Fa Yi Xue Za Zhi (Journal of forensic medicine)* — 1997. — Vol. 13, № 1. — P. 14–15.

229. Zhang, G. O. Application of electrospray mass spectrometry in the identification of intact glucuronide and sulfate conjugates of clozapine in rat / G. O. Zhang, G. McKay, J. W. Hubbard, K. K. Midha // *Xenobiotica*. — 1996. — Vol. 26, № 5. — P. 541–550.

230. Zhu, M. Detection and structural characterization of glutathione-trapped reactive metabolites using liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry and mass defect filtering / M. Zhu, L. Ma, H. Zhang, W. G. Humphreys // *Analytical chemistry*. — 2007. — Vol. 79, № 21. — P. 8333–8441.

231. Ziminski, K. R. Comparative study of postmortem barbiturates, methadone, and morphine in vitreous humor, blood, and tissue / K. R. Ziminski, C. T. Wemyss, J. H. Bidanset, T. J. Manning, L. Lukash // *Journal of forensic sciences*. — 1984. — Vol. 29, № 3. — P. 903–909.

ПРИЛОЖЕНИЕ А
КАРТА УЧЁТА ПРИЗНАКОВ У ЛИЦ С ПОДОЗРЕНИЕМ
НА ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ КЛОЗАПИНОМ

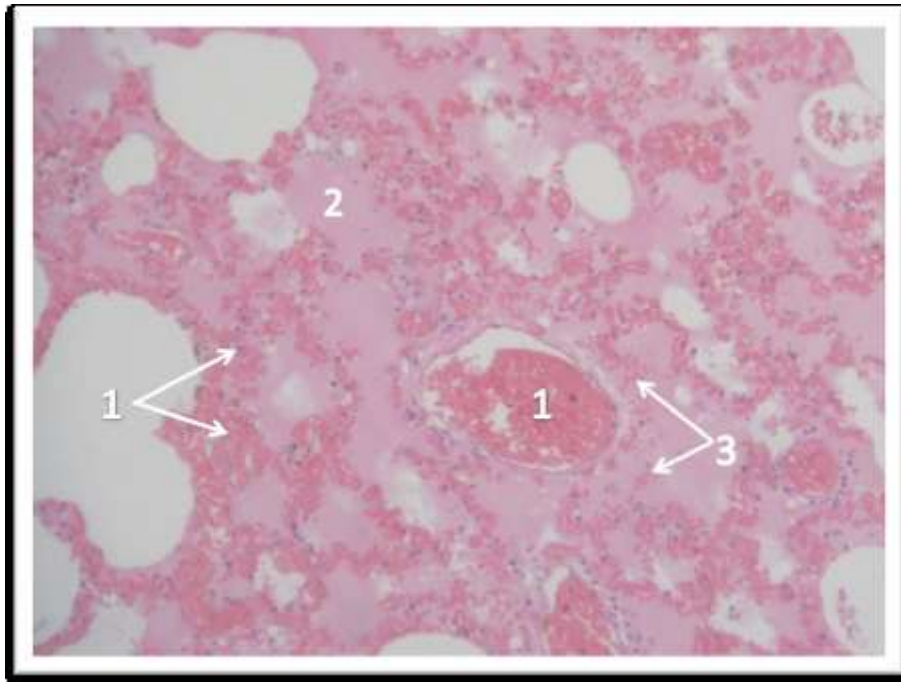
Порядковый номер случая			
№ танатологического отделения			
№ первичного исследования			
Год первичного исследования			
№ комиссионной экспертизы (если была)			
Год комиссионной экспертизы (если была)			
Пол	1 — муж 2 — жен		
Возраст	Градации: 0 — юношеский 1 — молодой 2 — зрелый 3 — пожилой	Абсолютное значение	По классификации
Место обнаружения	0 — не известно 1 — на улице 2 — в общественном месте 3 — в подъезде 4 — в квартире 5 — смерть наступила в машине «скорой помощи» или в стационаре 6 — прочее		
Условия и обстоятельства криминальных отравлений, «сценарии» отравлений	0 — не известно 1 — известно (кратко описать)		
Особенности места происшествия (наличие таблеток, рецептов, упаковок клозапина)			
Диагноз в лечебном учреждении			
Продолжительность пребывания в стационаре			
Давность наступления смерти (до аутопсии)	1 — до 12 ч 2 — 12—24 ч 3 — более суток 4 — выраженные гнилостные изменения		
Трупные пятна	По степени выраженности признака 0—1—2: 0 — другого цвета (не синюшные — розовые и др., а также синюшные мелкоостровчатые слабо выраженные) 1 — синюшные умеренной интенсивности, не разлитые 2 — синюшно-фиолетовые интенсивные разлитые 3 — синюшно-фиолетовые трупные пятна с внутрикожными кровоизлияниями на их фоне	Цифра	Комментарии
Цианоз кожи лица	0 или 1		
Одугловатость лица	0 или 1		
Цианоз слизистых оболочек	0 или 1		
Экхимозы на слизистых оболочках	0 или 1		
Полнокровие склер и конъюнктив	0 или 1		
Субконъюнктивальные экхимозы	0 или 1		

Механические повреждения	0 или 1		Какие (указать кратко)
Прочие данные по обстоятельствам дела и наружному исследованию (принимал ли клозапин ранее, состоял ли на учёте в ПНД и по какой причине; наружные признаки действия холода и др.)			
Состояние крови: 1 — жидкая тёмная кровь 2 — кровь со свёртками (указать, какими)			
Кровенаполнение внутренних органов: 1 — общее полнокровие 2 — преимущественно венозное полнокровие 3 — неравномерное кровенаполнение 4 — малокровие сосудов 0 — гнилостные изменения			
Кровоизлияния в органах (кроме лёгких, мозга и сердца): 1 — мягкие ткани головы 2 — слизистая гортани, трахеи и бронхов 3 — ткань поджелудочной железы 4 — слизистая желудка 5 — слизистая кишечника 6 — слизистая почечных лоханок 7 — ткань селезёнки 8 — ткань почки 9 — прочее			Характеристика кровоизлияний
Отёк мягкой мозговой оболочки	0 или 1		
Отёк головного мозга	0 или 1		
Геморрагии: 1 — в мягкой мозговой оболочке, 2 — периваскулярные в головном мозге	1 или 2		
Фиброз мягкой мозговой оболочки 0 — нет 1 — только макроскопически 2 — только микроскопически 3 — макро- и микроскопически 4 — гнилостные изменения			
Энцефалопатия в целом	0 или 1		
Субплевральные кровоизлияния	0 или 1		
Геморрагии в паренхиме лёгких	0 или 1		
Отёк лёгких	0 или 1		
Очаги эмфиземы лёгких	0 или 1		
Участки дистелектазов	0 или 1		
Хронический бронхит 0 — нет 1 — только макро 2 — только микро 3 — макро и микро 4 — гнилостные изменения			
Пневмосклероз	0 или 1		
Жировая дистрофия гепатоцитов 0 — нет 1 — только макро 2 — только микро 3 — макро и микро 4 — гнилостные изменения			
Хронический гепатит 0 — нет 1 — только макро 2 — только микро 3 — макро и микро 4 — гнилостные изменения			
Фиброз поджелудочной железы 0 — нет 1 — только макро 2 — только микро 3 — макро и микро			

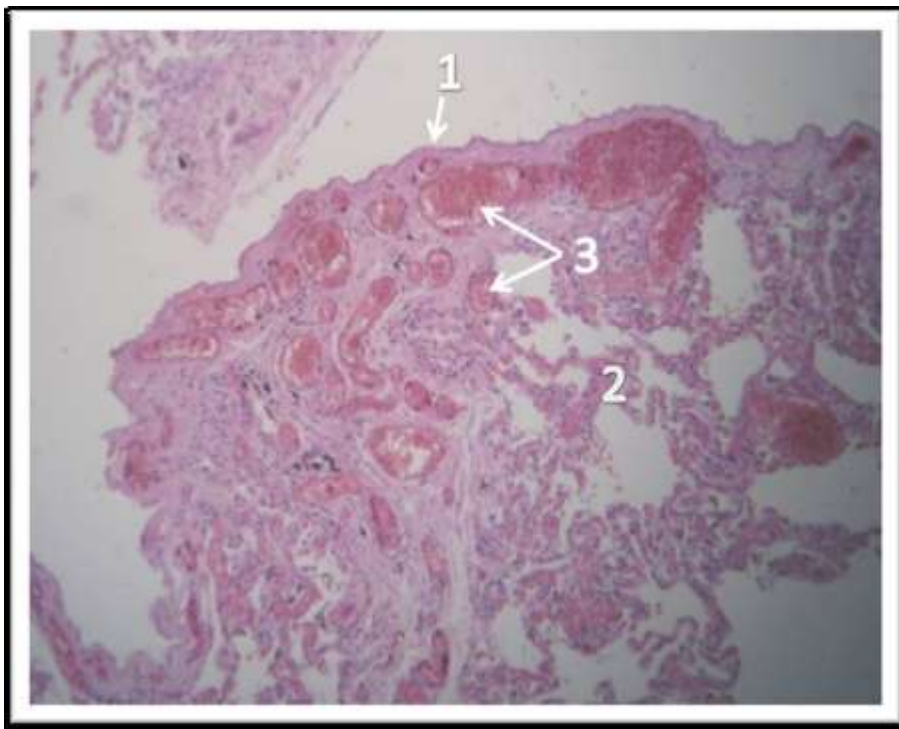
4 — гнилостные изменения			
Липоматоз поджелудочной железы 0 — нет 1 — только макро 2 — только микро 3 — макро и микро 4 — гнилостные изменения			
Масса головного мозга:	Масса лёгких: левого — правого —	Масса печени:	Масса селезёнки:
Прочие острые нарушения			
Хронические заболевания (кроме патологии сердца)			
Лабораторные исследования	1 — определение этилового спирта 2 — прочие химические исследования 3 — судебно-гистологическое исследование 4 — судебно-биохимическое исследование		
СЕРДЦЕ			
Размер 1 (длина)		Масса сердца:	
Размер 2 (ширина)			
Размер 3 (толщина)			
Форма сердца	1 — конусовидная 2 — шаровидная 3 — овальная		
Верхушка сердца	1 — закруглена 2 — заострена		
Количество жировой клетчатки эпикарда	1 — малое 2 — умеренное 3 — большое		
Консистенция сердца	1 — плотное 2 — дряблое		
Расширение полостей сердца	1 — неравномерное 2 — равномерное		
Содержимое полостей сердца	1 — жидкая кровь 2 — жидкая кровь + свёртки 3 — густая кровь 4 — только свёртки		
Субэпикардальные кровонизлияния	0 или 1		
Фиброз эпикарда	0 или 1		
Фиброз эндокарда	0 или 1		
Толщина правого желудочка		Толщина левого желудочка	
Кардиосклероз	0 — нет 1 — сетчатый 2 — периваскулярный 3 — мелкоочаговый 4 — прочее		
Липоматоз миокарда	1 — периваскулярный 2 — стромы 3 — периваскулярный и стромы		
Состояние кардиомиоцитов (КМЦ)	1 — гипертрофия 2 — атрофия 3 — сочетание гипертрофии и атрофии		
Дистрофия миокарда (неуточнённая)	0 или 1		

Острые изменения КМЦ	1 — фрагментация мышечных волокон 2 — контрактурные повреждения 3 — миолиз 4 — отёк стромы миокарда 5 — неравномерное кровенаполнение миокарда 6 — волнообразная деформация КМЦ 7 — геморрагии в миокарде 8 — острые дистрофические изменения КМЦ 9 — внутриклеточный отёк КМЦ 10 — прочее			
Состояние венечных артерий	0 — нет сужения 1 — нестенозирующий коронаросклероз 2 — стенозирующий коронаросклероз			
Стадия атеросклероза	От I до V:		Степень атеро-склероза	От 1 до 5:
Заболевание сердца	1 — КМП 2 — некоторые признаки КМП 3 — отдельные признаки КМП 4 — ИБС 5 — ГБ 6 — сочетанные поражения миокарда			
Прочее по сердцу				
Концентрация клозапина	В крови, мг%	мг/л		
	В моче, мг%	мг/л		
	В печени, мг%	мг/л		
	В почке, мг%	мг/л		
	В желудке, мг%	мг/л		
	В других объектах, мг%	мг/л		
Концентрация этанола	В крови, ‰			
	В моче, ‰			
	В других объектах, ‰			
Прочие вещества				
Причина смерти по результатам первичного исследования				
Причина смерти при проведении комиссионной экспертизы				
Совпадение выводов с комиссией	1 — совпали 2 — дополнены 3 — изменены			
Группы сортировки	1 — отравление клозапином 2 — комбинированное отравление клозапином и этиловым спиртом 3 — комбинированное отравление клозапином и другими веществами 4 — холодовая смерть 5 — механическая асфиксия 6 — сочетанная травма 7 — кардиомиопатия (пометить, если в комплексе с хронической алкогольной или хронической наркотической интоксикацией) 8 — ИБС 9 — сочетанные поражения миокарда 10 — отравление этиловым спиртом 11 — не установлена, гниlostные изменения 12 — прочее (ВИЧ, туберкулёз и др.)			

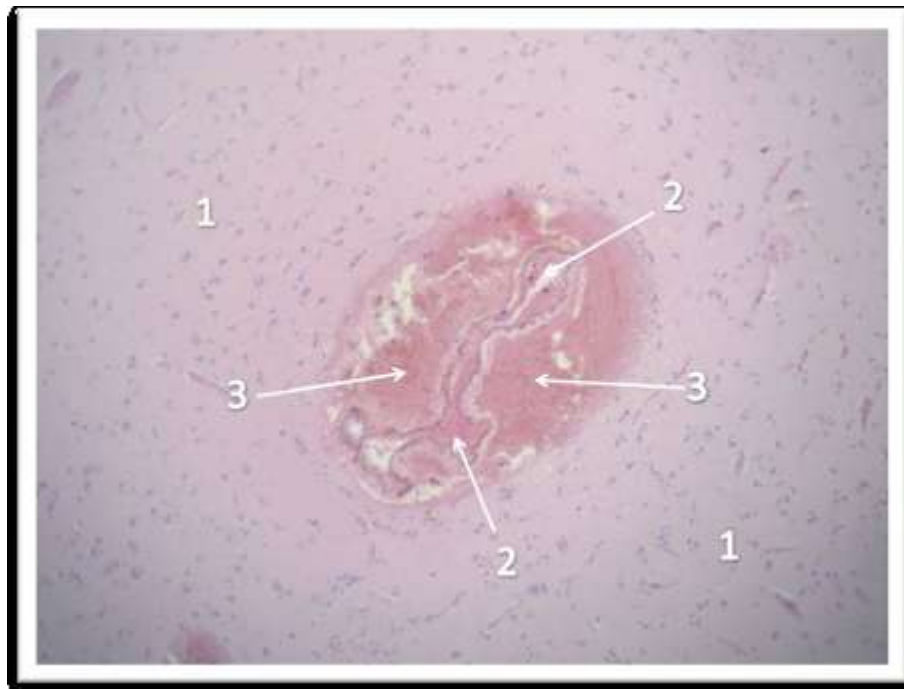
ПРИЛОЖЕНИЕ Б
МИКРОФОТОГРАФИИ К ДИССЕРТАЦИИ



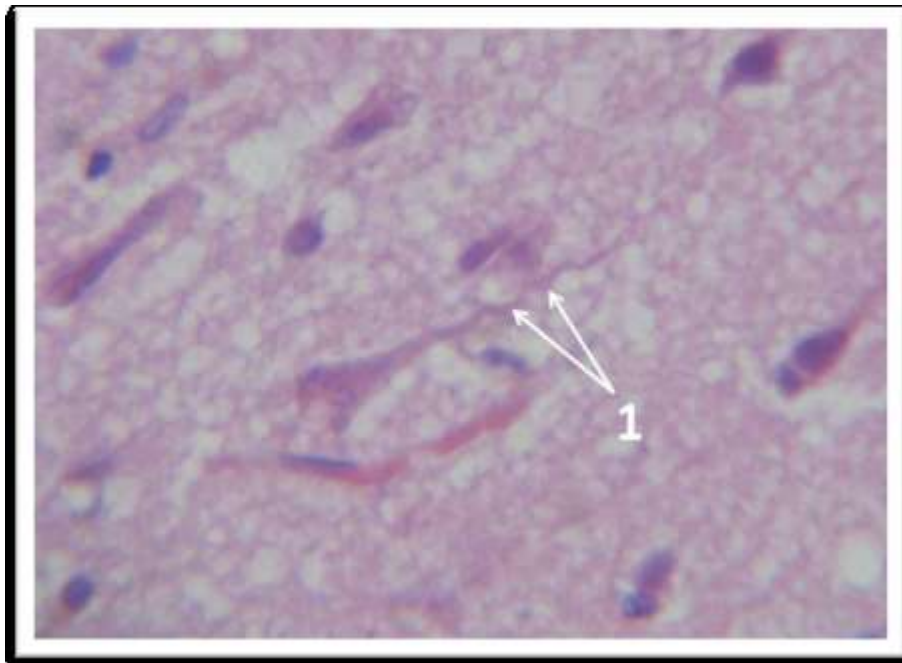
Микрофото 1. Гемодинамические нарушения в лёгких. Полнокровие лёгочной паренхимы (1), эозинофильная однородная жидкость в просветах альвеол — признак отёка лёгких (2), очень мелкие интраальвеолярные геморрагии (3). Окраска гематоксилином, эозином; $\times 100$.



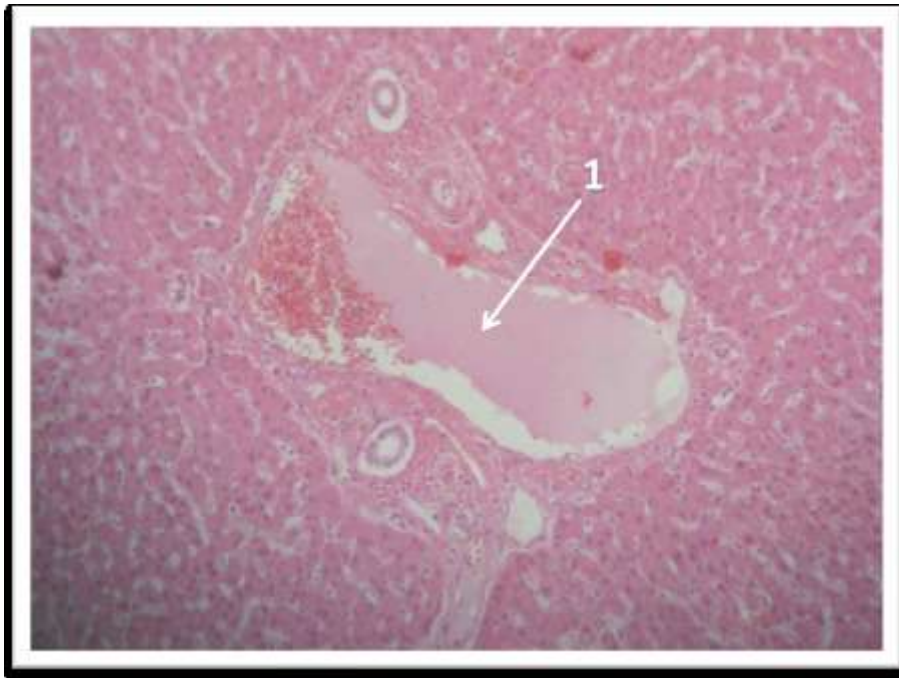
Микрофото 2. Выраженное полнокровие сосудов плевры и субплевральной зоны лёгкого. 1 — плевра, 2 — субплевральная зона паренхимы лёгкого, 3 — расширенные, резко полнокровные сосуды. Окраска гематоксилином, эозином; $\times 100$.



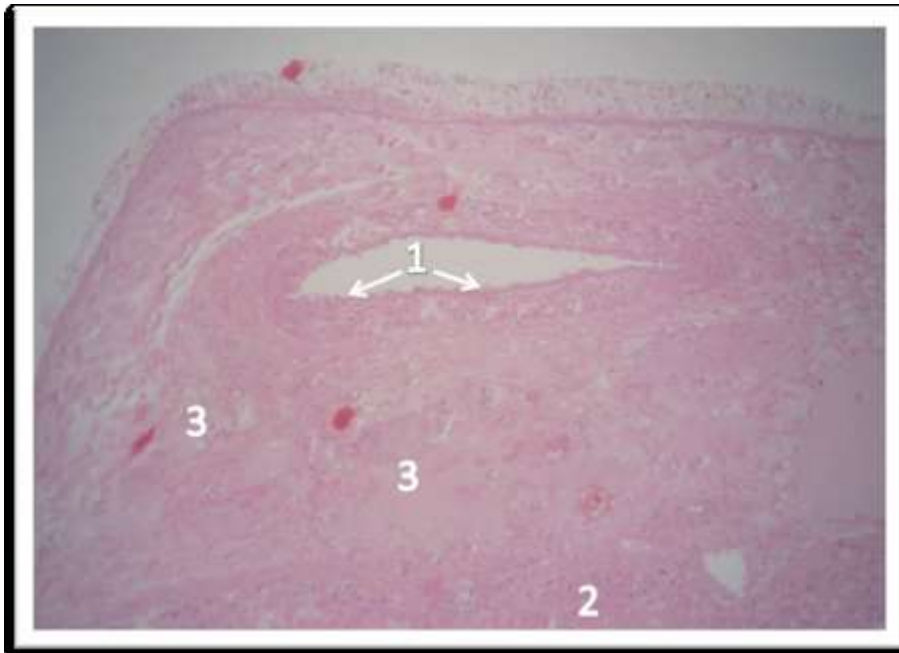
Микрофото 3. Периваскулярное кровоизлияние в головном мозге. 1 — вещество мозга; 2 — щелевидный просвет вены мелкого калибра; 3 — эритроциты за пределами сосуда, в периваскулярном пространстве. Окраска гематоксилином, эозином; $\times 100$.



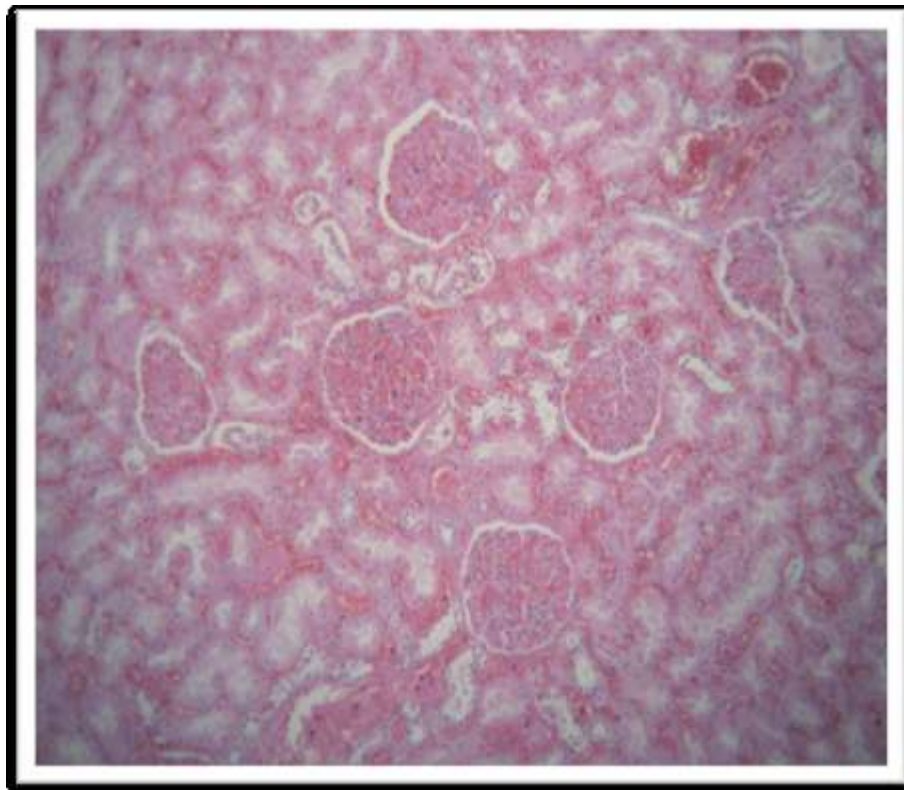
Микрофото 4. Штопорообразная извитость аксона пирамидной клетки (1). Окраска гематоксилином, эозином; $\times 400$.



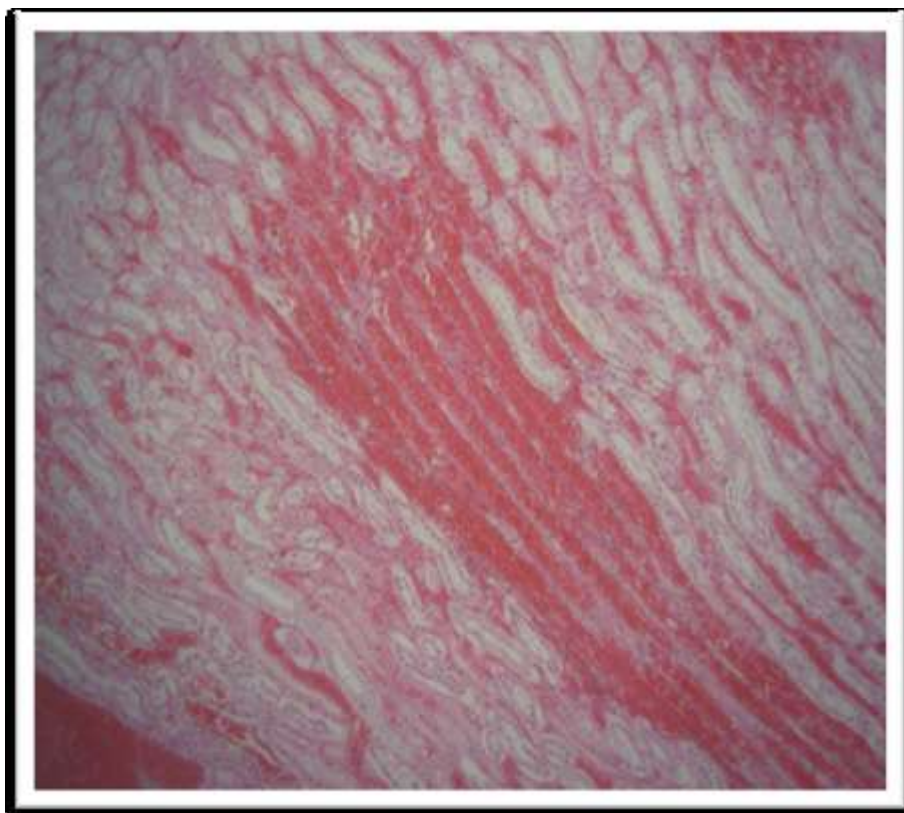
Микрофото 5. Сепарация плазмы от эритроцитов в просвете вены печени (1). Окраска гематоксилином, эозином; x200.



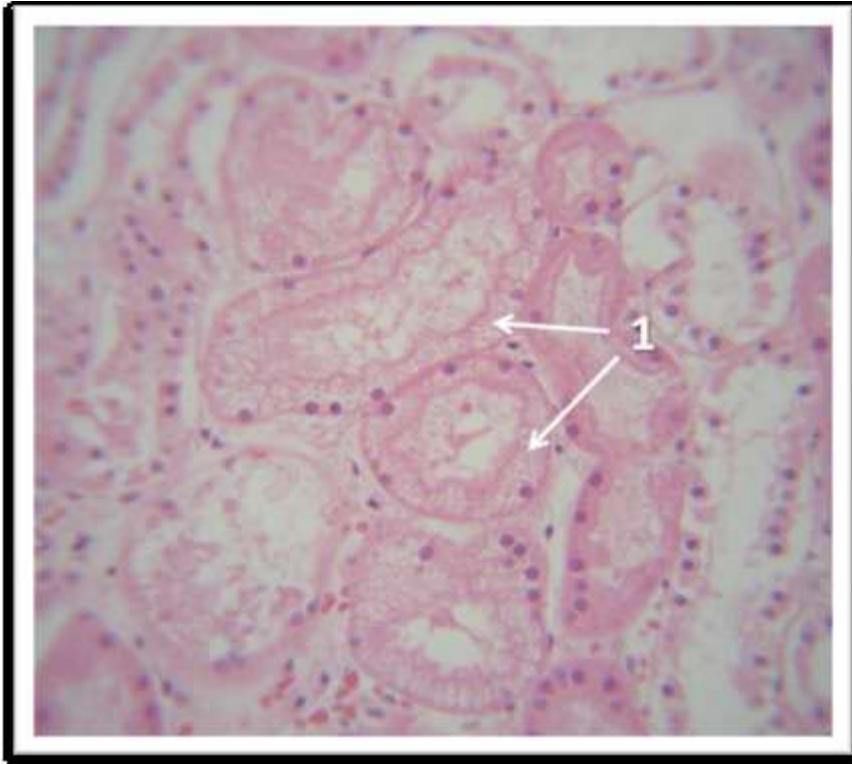
Микрофото 6. Печень, периваскулярный отёк. 1 — артерия мелкого калибра, 2 — паренхима печени; 3 — эозинофильная однородная жидкость в периваскулярном пространстве (признак отёка). Окраска гематоксилином, эозином; x100.



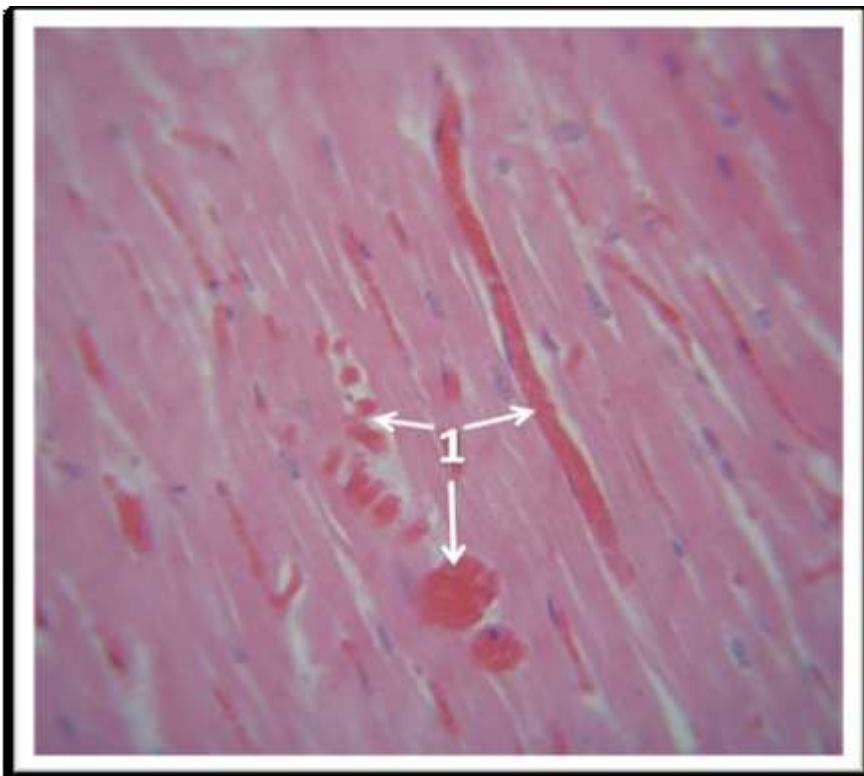
Микрофото 7. Полнокровие коркового вещества почки. Окраска гематоксилином, эозином; $\times 100$.



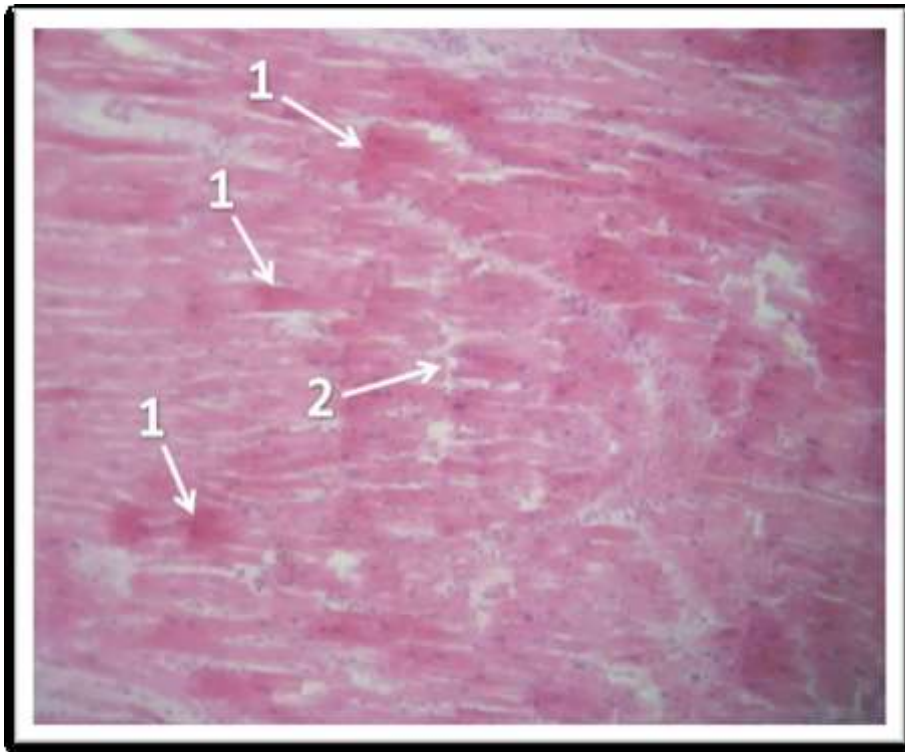
Микрофото 8. Полнокровие мозгового вещества почки. Окраска гематоксилином, эозином; $\times 100$.



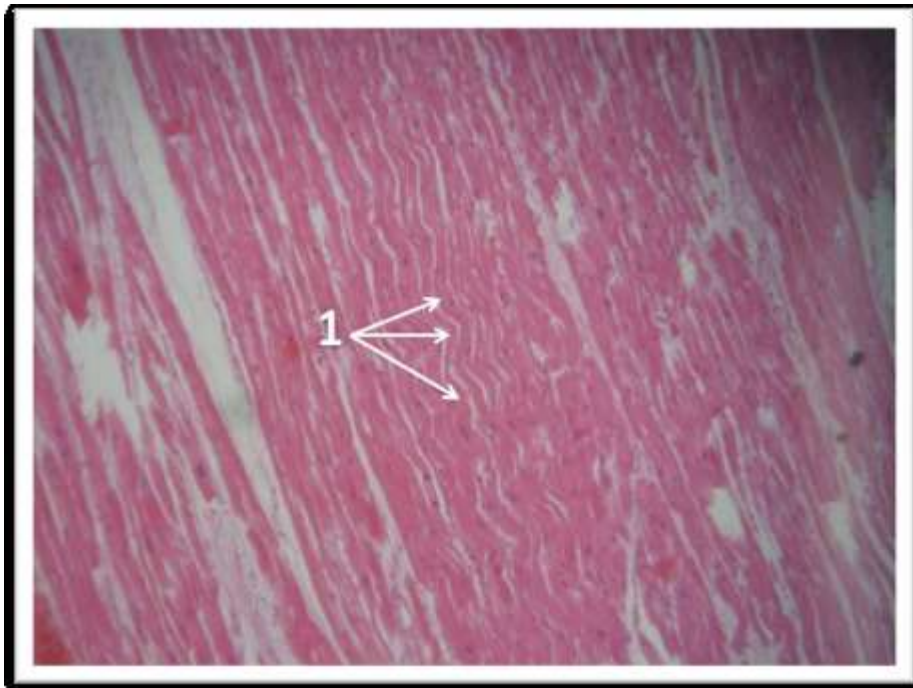
Микрофото 9. Гидропическая дистрофия эпителия канальцев почки. Окраска гематоксилином, эозином; x200.



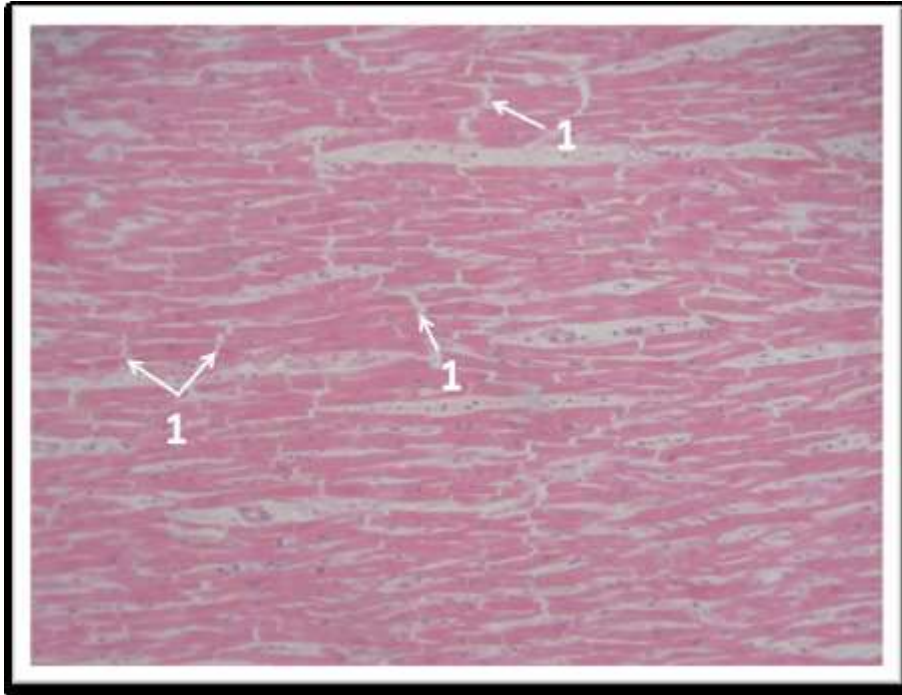
Микрофото 10. Полнокровие сосудов микроциркуляции миокарда. Окраска гематоксилином, эозином; x200.



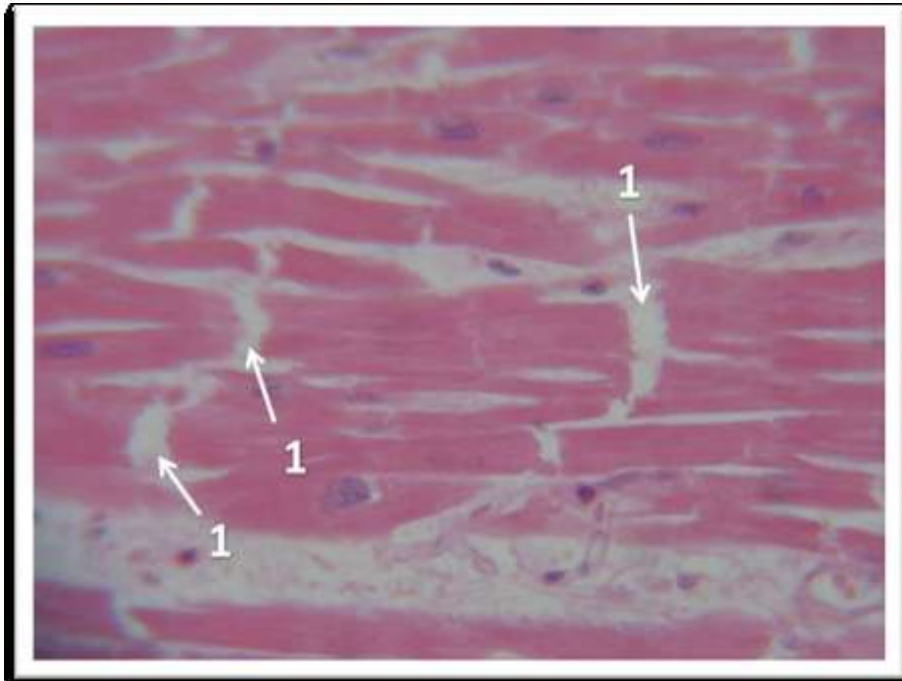
Микрофото 11. Контрактурные повреждения кардиомиоцитов (1), фрагментация мышечных волокон в области вставочных дисков (2). Окраска гематоксилином, эозином; $\times 100$.



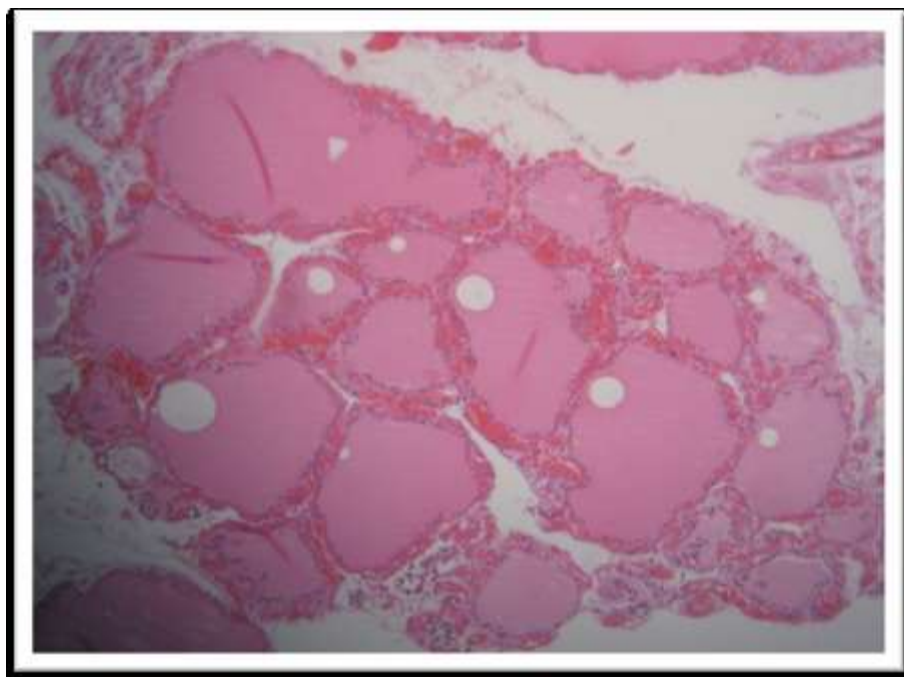
Микрофото 12. Очаг волнообразной деформации кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином, эозином; $\times 100$.



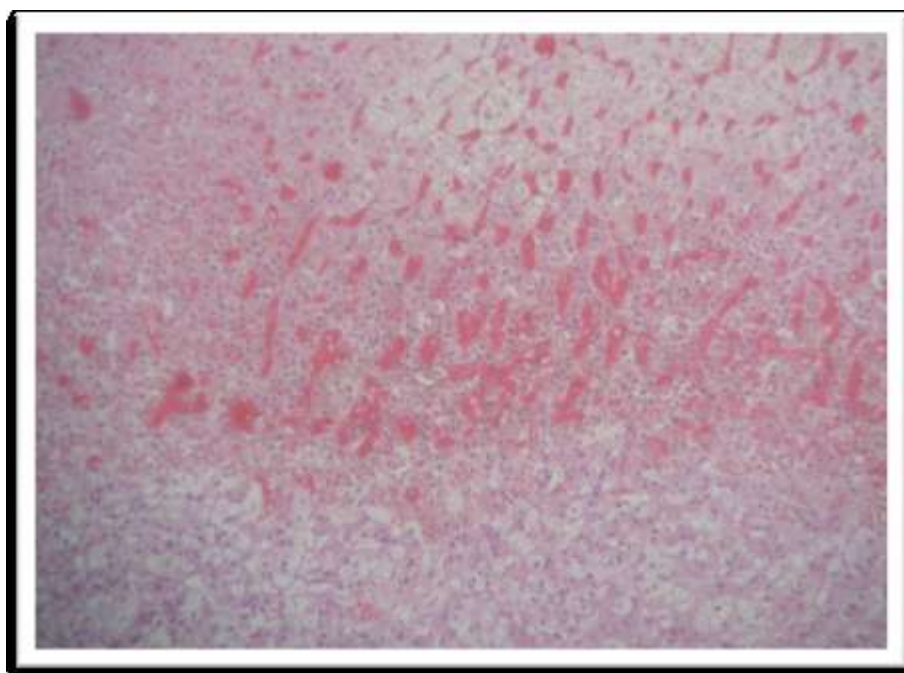
Микрофото 13. Участки фрагментации мышечных волокон миокарда в области вставочных дисков (1); диссоциация мышечных волокон, интерстициальный отёк. Окраска гематоксилином, эозином; x100.



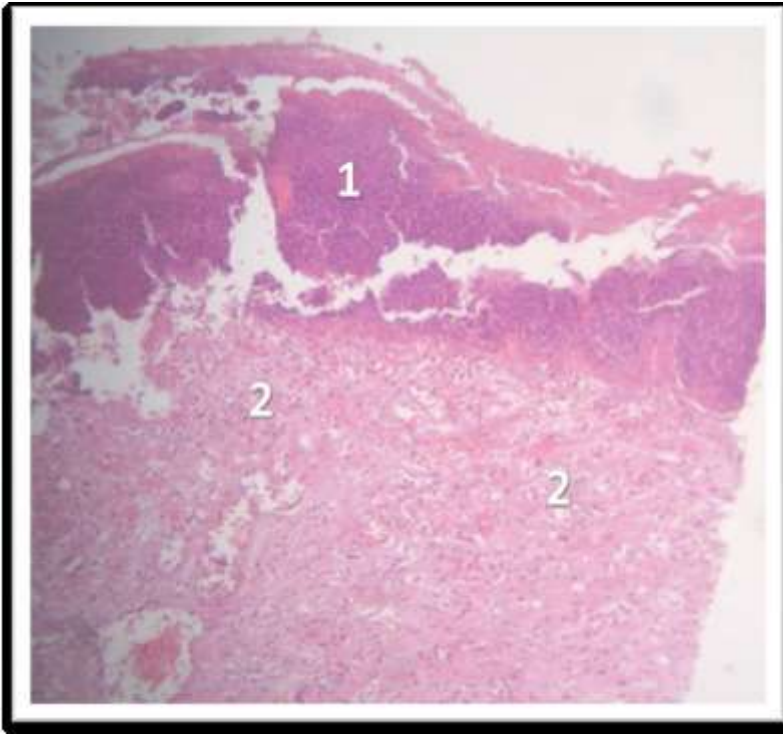
Микрофото 14. Фрагментация мышечных волокон миокарда в области вставочных дисков при большем увеличении (1). Окраска гематоксилином, эозином; x400.



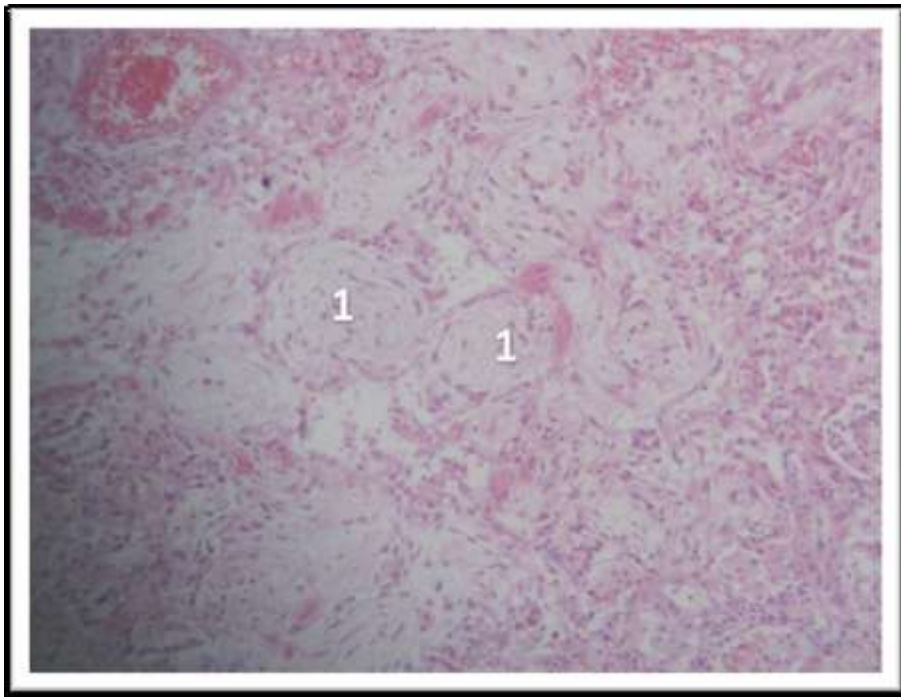
Микрофото 15. Полнокровие щитовидной железы. Окраска гематоксилином, эозином; $\times 100$.



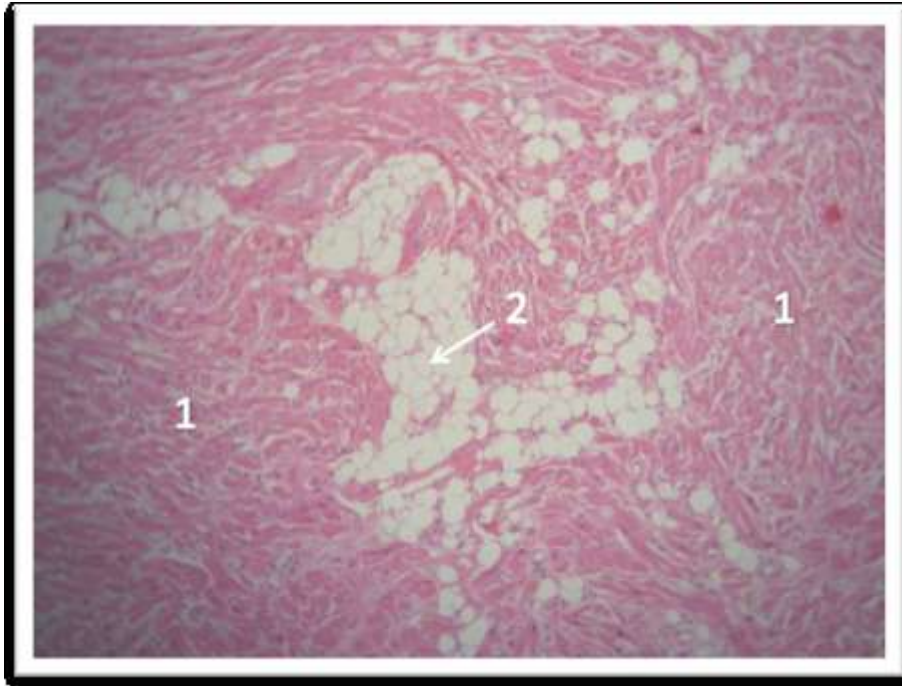
Микрофото 16. Очаги выраженного полнокровия паренхимы надпочечника. Окраска гематоксилином, эозином; $\times 100$.



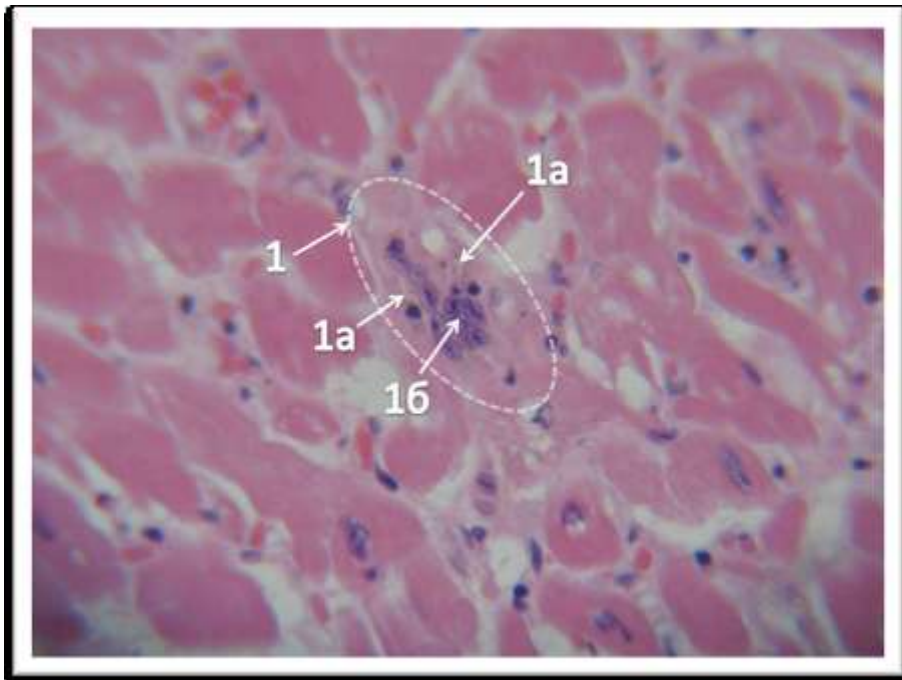
Микрофото 17. Гнойно-некротический трахеит у женщины 20-ти лет, которая находилась в стационаре 12 койко-дней с диагнозом «отравление клозапином». 1 — некроз слизистой оболочки трахеи, выраженная лейкоцитарная инфильтрация с распадом многих лейкоцитов; 2 — признаки пролиферативного воспаления в подлежащих тканях (активация стромальных клеток и адвентициальных клеток сосудов, наличие в тканях лимфоцитов, макрофагов). Окраска гематоксилином, эозином, ув. 40.



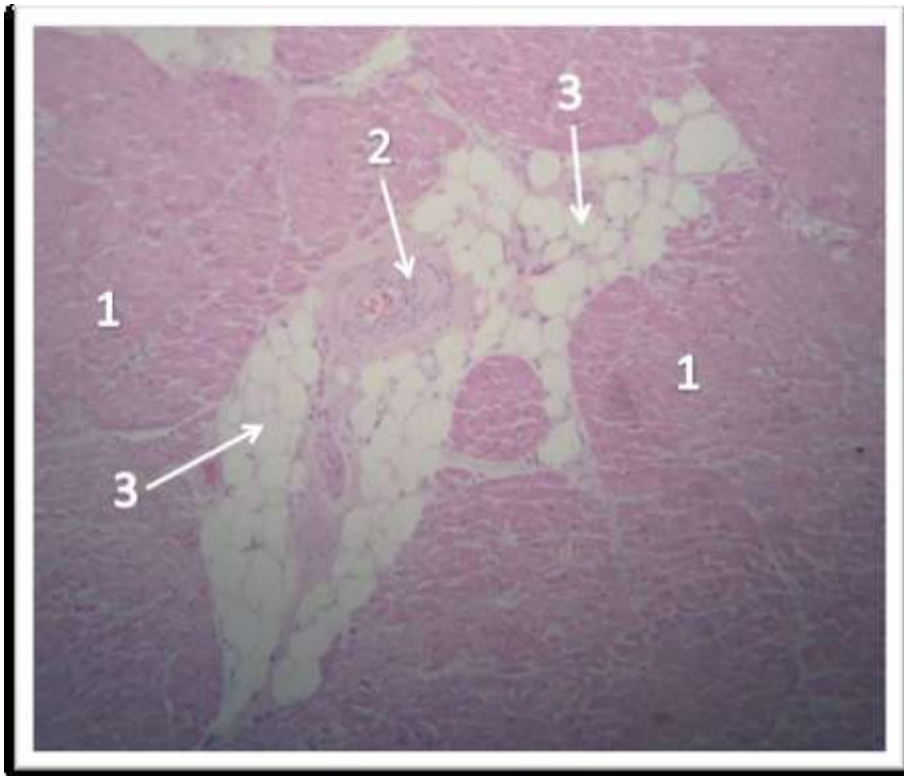
Микрофото 18. Пневмония в стадии формирующейся карнификации у женщины 20-ти лет, которая находилась в стационаре 12 койко-дней с диагнозом «отравление клозапином». 1 — пролиферация фибробластов, разрастания рыхлой соединительной ткани на месте воспалительного экссудата с облитерацией просветов альвеол. Окраска гематоксилином, эозином; x100.



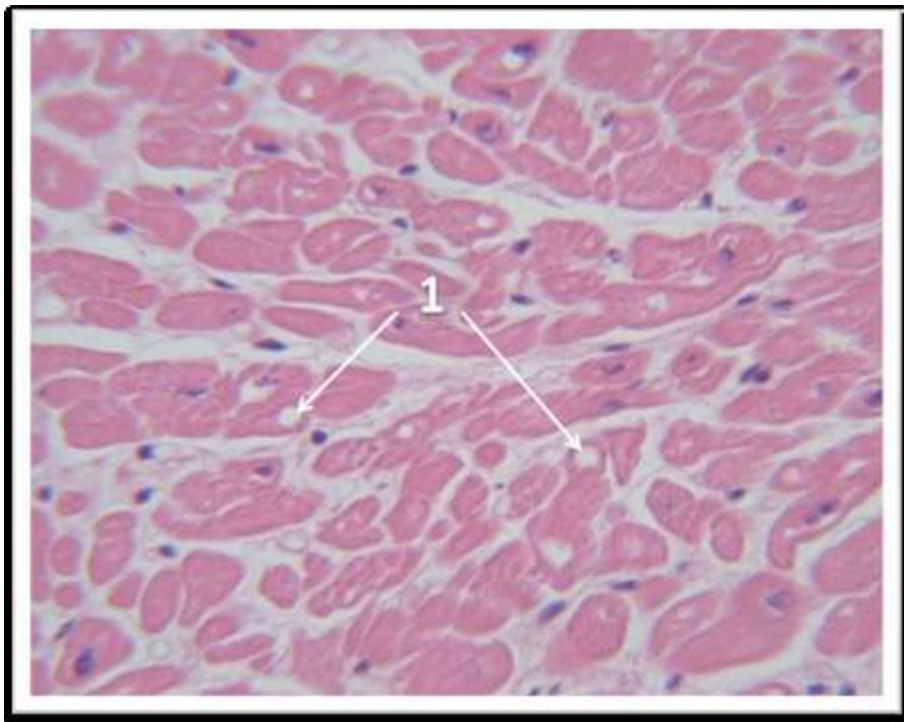
Микрофото 19. Морфологические признаки кардиомиопатии токсического генеза: кардиомиоциты располагаются хаотично (1), в строме миокарда наблюдаются разрастания жировой ткани (2). Окраска гематоксилином, эозином; $\times 100$.



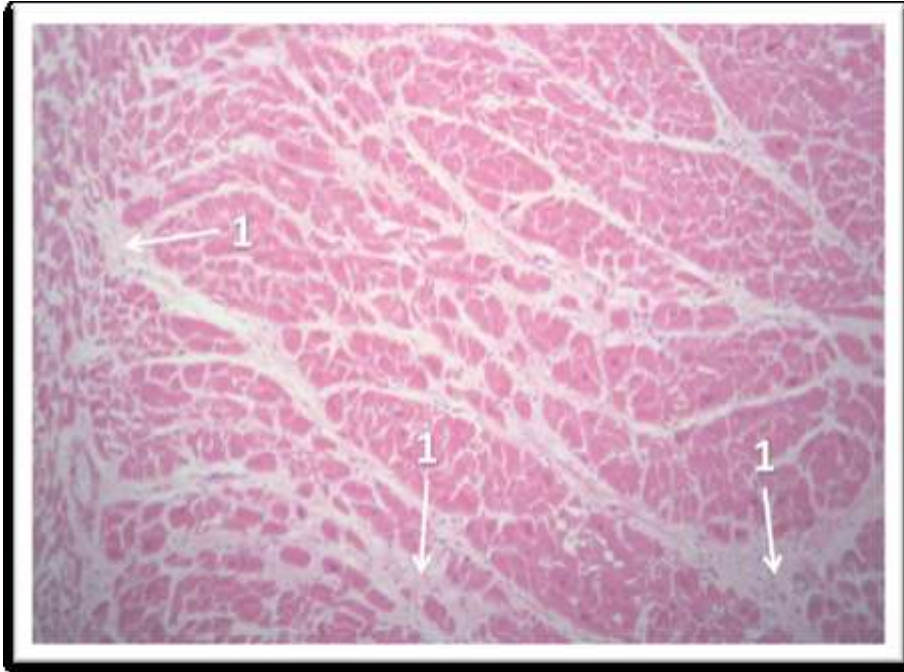
Микрофото 20. Гигантская многоядерная клетка инородных тел в строме миокарда (мужчина, 29 лет). 1 — пунктирной линией обведена гигантская клетка, в её цитоплазме: 1а — мелкие игольчатые инородные тела, 1б — ядра гигантской клетки. Окраска гематоксилином, эозином, ув. 400.



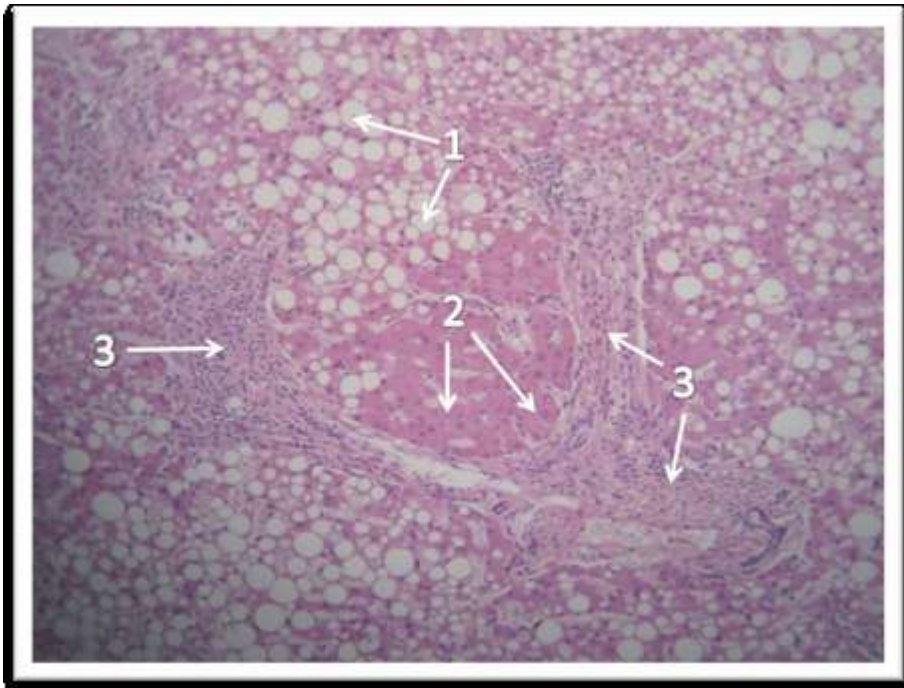
Микрофото 21. Периваскулярный очаговый липоматоз в миокарде. 1 — кардиомиоциты, 2 — интрамуральная артерия мелкого калибра; 3 — очаговые разрастания жировой ткани в периваскулярном пространстве. Окраска гематоксилином, эозином; $\times 100$.



Микрофото 22. Дистрофические изменения кардиомиоцитов — наличие округлых оптически пустых вакуолей в их цитоплазме (1). Окраска гематоксилином, эозином; $\times 200$.



Микрофото 23. Вторичная кардиомиопатия: сетчатый кардиосклероз. Между группами кардиомиоцитов наблюдаются разрастания соединительной ткани (1), напоминающие сеть. Окраска гематоксилином, эозином; x100.



Микрофото 24. Печень, признаки хронической экзогенной интоксикации. 1— гепатоциты в состоянии жировой дистрофии: в цитоплазме клеток крупные оптически пустые вакуоли; 2 — очаг гепатоцитов без жировой дистрофии (для сравнения); 3 — портальные тракты расширены за счёт разрастания соединительной ткани и лимфогистиоцитарной инфильтрации, имеется тенденция к формированию анулярной (кольцевидной) структуры (признаки хронического гепатита с тенденцией к формированию цирроза печени). Окраска гематоксилином, эозином; x100.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

ПРИМЕР ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИБЛИЗИТЕЛЬНОЙ ДОЗЫ ПРИНЯТОГО

КЛОЗАПИНА И ЭТИЛОВОГО СПИРТА ПО ИЗВЕСТНОЙ

КОНЦЕНТРАЦИИ ВЕЩЕСТВ В КРОВИ

Исходные данные. С., мужчина 39-ти лет, правильного телосложения, повышенного питания, длиной тела 182 см. Обнаружен на улице. Концентрация клозапина в крови — 0,002 мг% или 0,02 мг/л; препарат также найден в желудке (качественное исследование).

Предварительно следует получить данные о должествующей массе тела погибшего. Предполагаемая масса тела, основанная на расчёте минимального уровня смертности [65], составляет 75-85 кг. При этом способе масса тела определяется с помощью специальных таблиц по известным исходным данным — полу, возрасту и длине тела, а также с учётом упитанности. Второй способ определения предполагаемой массы тела — формула Брока [82]:

$$\text{Масса тела (кг)} = (\text{рост, см} - 100) \pm 10\% \quad (5.1)$$

$$\text{Масса тела (кг)} = (182 - 100) \pm 8,2 = 73,8\text{--}90,2 \text{ кг.}$$

Удобной для практического применения является следующая формула [22]:

$$\text{Масса тела (кг, мужчины)} = 48 \text{ кг} + (\text{рост, см} - 152) \times 1,1 \quad (5.2)$$

$$\text{Масса тела (кг)} = 48 + (182 - 152) \times 1,1 = 81 \text{ кг.}$$

Таким образом, должествующая масса тела С. составляет 74–90,2 кг.

Ориентируясь на концентрацию клозапина, обнаруженную в крови С. — 0,02 мг/л, и зная, что отношение общего содержания вещества в организме к его концентрации в крови равно так называемому объёму распределения (V_d , для клозапина по разным источникам от 2 до 7 л/кг [95, 117, 170]); сделав допущение, что концентрация клозапина в крови, которая создалась бы, если бы в момент введения вещество сразу равномерно распределилось бы во всём V_d , а должествующая масса С. была в пределах 74–90,2 кг, общая доза поступившего в организм С. клозапина составила от 3 до 12,6 мг.

$$D = V_d \times C \times m, \quad (5.4)$$

где D — общая доза поступившего в организм клозапина,

V_d — объём распределения клозапина,

C — концентрация клозапина в крови погибшего, мг/л или мкг/мл,

m — должественствующая масса тела погибшего.

$$2 \times 0,02 \times 74 = 3 \text{ мг};$$

$$7 \times 0,02 \times 90,2 = 12,6 \text{ мг}.$$

После внесосудистого введения клозапина системного кровотока достигает только 50—60% (биодоступность), а всасывается он из желудочно-кишечного тракта практически полностью в течение 1,1–3,6 часов. Обнаружение клозапина в желудке (качественное) свидетельствует о его неполном всасывании.

Проведённые расчёты дают основание для вывода о том, что в организм С. не более чем за 3,6 часа до смерти поступило от 3 до 12,6 мг клозапина (от 1/8 до 1/2 таблеток Лепонекса[®] или Азалептина[®] по 25 мг).

Полученный нами результат хорошо сопоставляется с литературными данными, основанными на исследованиях, проведённых с позиций доказательной медицины. После однократного введения внутрь клозапина в дозе 200 мг (10 больных шизофренией) его максимальная концентрация в плазме крови достигалась через 6,3 часа и составляла 0,386 мг/л [117, 170]. Ориентируясь на концентрацию клозапина, обнаруженную в крови С. — 0,02 мг/л, косвенно, без учёта индивидуальных особенностей его организма и других факторов, можно рассчитать ориентировочную дозу принятого клозапина, составив пропорцию:

$$(200 \times 0,02) / 0,386 = 10,4 \text{ мг}$$

Таким образом, доза принятого С. клозапина составила примерно 1/2 таблетки Лепонекса[®] или Азалептина[®], если в одной таблетке содержалось 25 мг действующего вещества.

Расчёт количества принятого этилового спирта по его концентрации в крови производился следующим способом (на примере того же погибшего С. с

долженствующей массой тела 74–90,2 кг). Концентрация этанола в его крови составила 2,1‰, в моче — 2,3‰.

Концентрация этилового алкоголя в крови, равная 1 ‰ (промилле — одна тысячная часть) возникнет в организме человека весом 70 кг после принятия им натошак 40–50 мл 96% алкоголя (или 100–120 мл водки). В час в организме окисляется 7–9 мл этилового спирта, следовательно, примерно через 6 часов весь алкоголь этой порции будет окислен и выведен из организма с выдыхаемым воздухом или мочой. Повторные приёмы алкоголя внесут коррективы в эти цифры. Э. М. П. Видмарк разработал следующую формулу для определения максимальных теоретически возможных концентраций этанола в крови [62]:

$$C = A / m \times r, \quad (5.5)$$

где C — концентрация алкоголя в крови в ‰,

A — масса выпитого чистого алкоголя в граммах,

m — масса тела в килограммах,

r — коэффициент распределения Видмарка (0,70 - для мужчин, 0,60 - для женщин).

Для получения реальной концентрации этанола в крови из рассчитанной по формуле нужно вычесть от массы выпитого алкоголя A от 10 % до 30 % — это так называемый дефицит резорбции, так как часть алкоголя не доходит до периферической крови [62]. Для вычисления количества выпитого этанола применяется следующая формула:

$$A = C \times m \times r, \quad (5.6)$$

где A — масса выпитого чистого алкоголя в граммах,

C — концентрация алкоголя в крови в ‰,

m — масса тела в килограммах,

r — коэффициент распределения Видмарка (0,70 — для мужчин, 0,60 — для женщин).

Ориентируясь на исходные данные (концентрация этанола в крови — 2,1‰, в моче — 2,3‰), считая, что масса тела C . ориентировочно была 74–90,2

кг, масса чистого (абсолютного) алкоголя в его организме с учётом 10% дефицита резорбции в граммах, на момент смерти составила от 98 до 119,3 г:

$$2,1 \times 74 \times 0,7 - 10\% = 108,8 - 10,88 = 98 \text{ г};$$

$$2,1 \times 90,2 \times 0,7 - 10\% = 132,6 - 13,26 = 119,3 \text{ г}.$$

Если ориентироваться на «Номограмму для определения концентрации этилового спирта в крови (‰) по массе тела (кг) и количеству выпитого этанола (г) в однократный приём» [6], то количество выпитого С. этанола соответствует 110–130 г.

Так как в крови из трупа концентрация этилового спирта составила 2,1‰, а в суммарной моче — 2,3‰ (соотношение 1,1), то это позволяет заключить, что от приёма спиртных напитков до наступления смерти прошло не менее 1,5 часов [60].

Таким образом, от приёма спиртных напитков до смерти С. прошло не менее 1,5 часов, а на момент смерти в его крови циркулировало от 98 до 130 граммов этилового спирта, что составляет от 309 до 410 мл 40% алкоголя (имея в виду, что 100 г абсолютного алкоголя содержится в 315 мл 40% водки).

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

ПРИМЕР ИЗМЕРЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНТЕРВАЛА QT НА ЭКГ

Методика расчёта не сложна — потребуются только ЭКГ, линейка, калькулятор или программа Microsoft Office Excel. Рассмотрим вариант расчёта при скорости записи ЭКГ 25 мм/с. 1 мм ленты соответствует 0,04 с [108].

В каждом отведении измеряем две пары значений (для точности результатов авторы рекомендуют исследовать не менее двух комплексов [42]):

— два интервала QT (напомним, от самой ранней точки комплекса QRS до места перехода зубца T в изоэлектрическую линию $T-P$, или как точку максимального углубления на кривой между зубцами T и U (при наличии зубца U));

— два значения $R-R$ (от вершины одного зубца R до вершины соседнего), рекомендуется использовать длительность интервалов $R-R$, предшествующих измеренным интервалам QT [37].

Можно посчитать сразу среднее арифметическое в каждом отведении, а можно записать все значения в таблицу программы Microsoft Office Excel, данные представлены в таблице Г.1.

В приведённом случае интервалы были измерены в 11 из 12 отведениях, в одном отведении это оказалось невозможным. Допустимо, если интервалы различимы и имеют достаточную амплитуду в 6 и более отведениях; если меньше — расчёты проводить не рекомендуется.

Представление результатов измерения интервалов QT и $R-R$

Отведения	Измеренный интервал QT , мм	Измеренный интервал $R-R$, мм
I	8	14
	8,25	14
II	9,25	14
	9	14
III	9	13,75
	9	13,75
aVR	9,5	14
	9	14
aVL	—	—
	—	—
aVF	10	13,75
	9,25	14
1	8,5	13,5
	8,75	13,5
2	8,75	13,5
	8,75	13,5
3	9	13,75
	9	13,5
4	8,5	13,5
	9	13,5
5	9	13,75
	8,5	13,75
6	9	13,75
	9	13,5
Среднее арифметическое, мм	8,9	13,7
Среднее арифметическое (переводим в другие единицы) Так как при скорости записи 25 мм/с 1 мм ленты соответствует 0,04 с:	8,9 мм x 0,04 с = 0,356 с x 1000 = 356 мс	13,7 мм x 0,04 с = 0,55 с

1. Частота сердечных сокращений:

$$\text{ЧСС} = 60/R-R, \quad (2.1)$$

где 60 — число секунд в минуте; $R-R$ — длительность интервала в секундах.

$$\text{ЧСС} = 60/0,55 = 109 \text{ (уд/мин)}.$$

2. Разница между фактической и должной величинами интервала QT .

Должное значение интервала QT вычисляется по формуле Базетта [14]:

$$QT \text{ долж} = K \sqrt{R - R}, \quad (2.2)$$

где $K=0,37$ для мужчин; $K=0,40$ для женщин.

В нашем случае испытуемый — мужчина.

$$QT \text{ долж} = 0,37 \times \sqrt{0,55} = 0,274 \times 1000 = 274 \text{ мс.}$$

Сравниваем 274 мс со средним значением измеренного интервала QT из таблицы: 356 мс. Измеренное значение интервала QT превышает должное на 82 мс (при норме до 50).

3. Корригированный интервал QT (QTc) рассчитывается с использованием следующей формулы [14]:

$$QTc = QT / \sqrt{R - R} \quad (2.3)$$

$$QTc = 0,356 \text{ с} / \sqrt{0,55} = 0,481 \text{ с} = 481 \text{ мс.}$$

Интерпретация продолжительности QTc [46, 96]:

- нормальная — менее 430 мс для мужчин или 450 мс для женщин;
- пограничная — 430–450 мс для мужчин или 450–470 мс для женщин;
- удлинённая — более 450 мс для мужчин или 470 мс для женщин.

Когда QTc превышает 500 мс, говорят о высоком риске аритмий [78].

4. Дисперсия интервала QT рассчитывается по формуле [12, 14]:

$$QTd = QT_{\max} - QT_{\min}. \quad (2.4)$$

В рассматриваемом случае самое малое значение интервала QT — 8 мм, самое большое — 10. Разница между ними составляет 2 мм, переведём в мс:

$$2 \text{ мм} \times 0,04 \text{ с} \times 1000 = 80 \text{ мс (при норме не выше 50 мс).}$$

Если скорость записи ЭКГ не 25, а 50 мм/с, при переводе из мм в мс необходимо умножать не на 0,04, а на 0,02. А значения измеренных интервалов в таком случае будут больше: например, продолжительность интервала QT не 9, а 18 мм, интервал $R-R$ не 14, а 28 мм.

Таким образом, в данном случае выявлено превышение нормативных значений всех показателей, что свидетельствует о риске развития аритмий, имевшемся у погибшего перед смертью.

ПРИЛОЖЕНИЕ Д
ПРИМЕРЫ РУБРИЦИРОВАННЫХ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ
ДИАГНОЗОВ В СЛУЧАЯХ ОБНАРУЖЕНИЯ
КЛОЗАПИНА В БИОМАТЕРИАЛЕ

1. Случай острого смертельного отравления клозапином

Судебно-медицинский диагноз.

Основное заболевание. Острое отравление клозапином: химическое обнаружение в крови смертельной концентрации — 3,6 мкг/мл.

Осложнения основного заболевания. Острое общее венозное полнокровие внутренних органов, жидкое состояние крови; интенсивные разлитые синюшно-фиолетовые трупные пятна, цианоз лица и слизистых оболочек; отёк мягкой оболочки и ткани головного мозга с периваскулярными кровоизлияниями; множественные точечные и мелкоочаговые полиморфные кровоизлияния под висцеральной плеврой, полиморфные внутрилёгочные кровоизлияния, интерстициальный и интраальвеолярный отёк лёгких; интерстициальный отёк миокарда, геморрагии в его строме; мелкоочаговые кровоизлияния в строме поджелудочной железы.

Сопутствующие заболевания. Атеросклероз венечных артерий (1 степень, I стадия). Очаговая жировая дистрофия печени. Очаговый фиброз мягкой оболочки головного мозга. Кровоподтёк и ссадины лица.

Окончательное медицинское свидетельство о смерти:

I. а) острое отравление клозапином (Т43.3).

г) отравление с неопределёнными намерениями (Y11.X), или случайное отравление (X41.X), или преднамеренное отравление (самоубийство, X61.X), или убийство (X85.X).

Заключение.

1. Смерть Г., 27 лет, наступила в результате острого отравления психотропным веществом (атипичным нейролептиком) клозапином, что подтверждается:

— обнаружением смертельной концентрации клозапина в крови (3,6 мкг/мл);

— морфологическими признаками быстро наступившей смерти: разлитые трупные пятна, цианоз лица и слизистых оболочек, жидкое состояние крови, венозное полнокровие внутренних органов, отёк мягкой оболочки и ткани головного мозга, отёк лёгких и других внутренних органов; множественные полиморфные кровоизлияния под висцеральную плевру, периваскулярные кровоизлияния в тканях внутренних органов;

— микроскопическим исследованием внутренних органов;

— характерными условиями и обстоятельствами наступления смерти.

2. В связи со смертью на месте происшествия установить тяжесть вреда, причинённого здоровью, и причинную связь с наступлением смерти не представляется возможным, ввиду отсутствия клинических данных, позволяющих определить медицинские критерии квалифицирующих признаков вреда здоровью (п. 6.2. «Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причинённого здоровью человека»: приложение к приказу Минздравсоцразвития от 24.04.2008 № 194н).

3. Клозапин является действующим веществом таких лекарственных психотропных препаратов как «Лепонекс», «Азалептин». Отсутствие на теле погибшего видимых следов внутримышечных и внутривенных инъекций указывает на то, что лекарственный препарат поступил в организм при приёме внутрь (через рот).

4. При судебно-медицинском исследовании трупа обнаружены повреждения — кровоподтёк и ссадины лица, имеющие признаки прижизненности, которые образовались незадолго до наступления смерти от ударно-скользящего (ссадины) и ударного (кровоподтёк) воздействий тупого твёрдого предмета (предметов), вреда здоровью не причинили (п.9. медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причинённого здоровью человека»: приложение к приказу Минздравсоцразвития от 24.04.2008 № 194н).

Примечание: по сути, угрожающие жизни состояния (п. 6.2. медицинских критериев) представляют собой не что иное, как непосредственные причины смерти (осложнения основного заболевания), которые при смерти на месте происшествия в случаях химической травмы, за редким исключением, установить не представляется возможным. А это значит, что в этих случаях невозможно установить тяжесть вреда, причинённого здоровью химической травмой, и причинную связь с наступлением смерти (см. п. 2 заключения), что категорически не устраивает судебно-следственные органы.

Естественно, что принятые нормативные правовые документы, содержащие основополагающие понятия и методические императивы, не в состоянии предусмотреть процедуры «на все случаи жизни» и поэтому нуждаются в разъяснениях их сущности. И это — прямое указание, содержащееся в пункте 2 Постановления Правительства РФ от 17.08.2007 № 522 «Об утверждении правил определения степени тяжести вреда, причинённого здоровью человека». Минздравсоцразвития РФ на этом основании поручил Российскому центру судебно-медицинской экспертизы подготовить «Комментарий»⁶ с целью обеспечения единого научно-методического подхода к производству судебно-медицинских экспертиз и повышения их качества. По смыслу эти комментарии дают научные обстоятельные разъяснения по оптимальному применению тех или иных положений в практической деятельности, не вошедшие в основной текст документа.

На основании комментария к п. 27 медицинских критериев предлагаем альтернативные варианты формулирования экспертных заключений. Они позволяют устанавливать причинную связь между наступлением смерти и вредом здоровью, причинённым химической травмой, в случаях «острой» смерти:

1. «Острое смертельное отравление клозапином (химическая травма), само по себе явившееся первоначальной причиной смерти (основным заболева-

⁶ Клевно В. А., Заславский Г. И., Колкутин В. В., Попов В. Л. «Комментарий к нормативно-правовым документам, регулирующим порядок определения степени тяжести вреда, причинённого здоровью человека». СПб., 2008, 213 с.

нием), причинило тяжкий вред здоровью, и наступление смерти находится в прямой причинно-следственной связи с причинённым вредом».

2. «Вред здоровью, причинённый химической травмой, сам по себе явившийся первоначальной причиной смерти, является тяжким, и наступление смерти находится с ним в прямой причинно-следственной связи».

2. Случай смерти от сердечной патологии при употреблении клозапина **Судебно-медицинский диагноз.**

Основное заболевание. Алкогольная кардиомиопатия: нестенозирующий атеросклероз венечных артерий (1 степень, I стадия), дряблость и расширение полостей сердца, мелкоочаговый кардиосклероз, очаговый склероз эндокарда желудочков; сочетание гипертрофии, атрофии и жировой дистрофии кардиомиоцитов, периваскулярный липоматоз в миокарде.

Осложнения основного заболевания. Острое общее венозное полнокровие внутренних органов, жидкое состояние крови. Отёк головного мозга. Очаговый отёк и острая эмфизема лёгких. Кровоизлияния в поджелудочную железу, соединительные оболочки глаз. Очагово-распространённая фрагментация мышечных волокон миокарда, контрактурные повреждения кардиомиоцитов, повышение содержания миоглобина в крови (15360 нг/мл).

Сопутствующие заболевания. Атеросклероз аорты (2 степень, II стадия). Химическое обнаружение пороговой концентрации клозапина (0,14 мкг/мл) в крови.

Окончательное медицинское свидетельство о смерти:

I. а) алкогольная кардиомиопатия I42.6

II. Опьянение клозапином F13.0

Заключение.

1. Смерть И., 36 лет, длительное время злоупотреблявшего алкоголем, наступила от острой сердечной недостаточности вследствие заболевания сердца — алкогольной кардиомиопатии, что подтверждается характерными морфоло-

гическими признаками, обнаруженными при исследовании трупа и результатами лабораторных исследований.

2. В крови гр-на И. был обнаружен клозапин — психотропный препарат, применяемый больными шизофренией и другими психическими заболеваниями, оказывающий успокаивающее действие, сопровождающееся ослаблением возбуждения, напряжённости, подавлением бреда, галлюцинаций, чувства страха, ослаблением агрессивности, являющийся действующим веществом таких лекарственных препаратов как «Лепонекс» и «Азалептин». Обнаруженная пороговая концентрация (0,14 мкг/мл) — это минимально действующая, не опасная для жизни концентрация. Тем не менее, необходимо учитывать, что данный препарат обладает аритмогенным действием (способствует возникновению нарушений сердечного ритма) и при его употреблении возникает вероятность декомпенсации имеющейся сердечной патологии.

3. Телесных повреждений, включая и постинъекционные, при исследовании трупа не найдено.

3. Случай голодовой смерти при употреблении клозапина

Судебно-медицинский диагноз.

Основное заболевание. Холодовая травма: «гусиная кожа», розовый оттенок трупных пятен, сокращение кожи мошонки, подтягивание яичек ко входам в паховые каналы (признак Пупарева) и розовато-красная окраска головки полового члена (признак Десятова), отёк мягкой оболочки головного мозга, эмфизема лёгких, распространённый бронхоспазм, мозаичный отёк кардиомиоцитов, пятна Вишневого на слизистой желудка, точечные кровоизлияния в слизистой почечных лоханок (признак Фабрикантова), отсутствие аутолиза паренхимы поджелудочной железы, спазм протоков поджелудочной железы и жёлчных протоков; биохимически: отсутствие глюкозы в крови, отсутствие гликогена в миокарде, печени и скелетных мышцах.

Осложнения основного заболевания. Неравномерное полнокровие внутренних органов, жидкое состояние крови. Отёк головного мозга.

Сопутствующие заболевания. Алкогольное опьянение: химическое обнаружение этилового спирта в крови в концентрации 0,6‰, в моче — 1,2‰. Химическое обнаружение в крови клозапина в пороговой концентрации (0,08 мкг/мл). Хронический гастрит.

Окончательное медицинское свидетельство о смерти:

- I. а) холодовая травма (Т68.Х);
г) воздействие неблагоприятных погодных условий (Х31.0).

II. Алкогольное опьянение Y90.3

Опьянение клозапином F13.0

Заключение.

1. Смерть С., 22 лет, наступила вследствие холодовой травмы, развившейся в результате воздействия на организм неблагоприятных климатических факторов окружающей среды, что подтверждается данными не только макро- и микроскопического исследования трупа, но и результатами лабораторных исследований.

2. Холодовая травма, сама по себе явившаяся первоначальной причиной смерти, причинила тяжкий вред здоровью, и наступление смерти находится в прямой причинно-следственной связи с причинённым вредом (комментарий к п. 27 «Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причинённого здоровью человека»: приложение к приказу Минздравсоцразвития от 24.04.2008 № 194н).

3. На момент смерти С. находился в состоянии алкогольного опьянения: обнаруженная концентрация этилового спирта в крови (0,6‰) при жизни могла обусловить лёгкую степень алкогольного опьянения. Кроме того, в крови погибшего был обнаружен атипичный нейролептик клозапин в пороговой концентрации (0,08 мкг/мл).

Смесь клозапина с этиловым спиртом в любом процентном соотношении относится к одурманивающим веществам. Состояние одурманивания могло вызвать затруднения в передвижении С. и способствовать общему охлаждению организма.

4. Случай отравления этиловым спиртом при употреблении клозапина

Судебно-медицинский диагноз.

Основное заболевание. Острая алкогольная интоксикация: химическое обнаружение этилового спирта в крови в концентрации 2,8‰, в моче 4,0‰; интенсивные разлитые синюшно-фиолетовые трупные пятна, синюшность и одутловатость кожи лица, шеи и верхней части груди (признак Курдюмова), отёк ложа и стенки жёлчного пузыря, обесцвеченное пищевое содержимое в начальном отделе тонкой кишки (признак Зискинда), переполнение мочевого пузыря.

Осложнения основного заболевания. Острое общее венозное полнокровие. Отёк лёгких, мягкой оболочки, сосудистых сплетений и ткани головного мозга. Жидкая кровь в полостях сердца и крупных сосудах.

Сопутствующие заболевания. Атеросклероз венечных артерий (2 степень, II стадия, стеноз до 25%). Атеросклероз аорты (2 степень, II стадия). Очаговая жировая дистрофия печени. Хронический бронхит. Опыянение клозапином (0,02 мкг/мл).

Окончательное медицинское свидетельство о смерти:

I. а) острая алкогольная интоксикация T51.0

г) случайное отравление этиловым спиртом X45.2

II. Опыянение клозапином F13.0

Представленный диагноз также можно сформулировать как комбинированное основное заболевание — основное и фоновое.

Заключение.

1. Смерть Т., 34 лет, при жизни страдавшего психическим заболеванием — шизофренией и находящегося в момент смерти в состоянии опыянения клозапином, наступила вследствие острой алкогольной интоксикации, что подтверждается макро- и микроскопическими данными исследования трупа и результатами судебно-химического исследования: в крови и моче обнаружен этиловый спирт в концентрации 2,8 и 4,0‰ соответственно.

Показатели и соотношение концентраций этилового спирта в организме свидетельствуют о стадии выведения его из организма, алкоголь был принят не

более чем за три часа до наступления смерти [60], когда его концентрация в крови соответствовала состоянию тяжёлого отравления алкоголем⁷.

2. Кроме того, в крови гр-на Т. был обнаружен клозапин — психотропный препарат, оказывающий лечебный эффект у больных психическими заболеваниями. Препарат обнаружен в не опасной для жизни пороговой концентрации (0,02 мкг/мл) и, возможно, принимался с терапевтической целью.

5. Случай острого сочетанного отравления клозапином и этиловым алкоголем (сочетанные заболевания)

Судебно-медицинский диагноз.

Комбинированное основное заболевание.

Сочетанные заболевания.

1. Острое отравление клозапином: химическое обнаружение в крови критической концентрации (1,5 мкг/мл).

2. Острая алкогольная интоксикация: химическое обнаружение этилового спирта в крови в концентрации 3,0‰ (в моче 2,9‰): разлитые обильные трупные пятна, синюшность и одутловатость лица, шеи и верхней половины груди (признак Курдюмова), слизеподобное белесоватое содержимое в трахее и бронхах, отёк ложа и стенки жёлчного пузыря, обесцвеченное пищевое содержимое в начальном отделе тонкой кишки (признак Зискинда).

Осложнения основного заболевания. Острое общее венозное полнокровие внутренних органов. Жидкая кровь в полостях сердца и крупных сосудах. Отёк лёгких, мягких оболочек, сосудистых сплетений и ткани головного мозга.

Сопутствующие заболевания. Очаговая жировая дистрофия печени.

⁷ Капустин А. В., Панфиленко О. А., Серебрякова В. Г. «Судебно-медицинская диагностика острых смертельных отравлений алкоголем (пособие для врачей судебно-медицинских экспертов)». — М., 2005.

Окончательное медицинское свидетельство о смерти:

I. а) отравление клозапином Т43.3

г) случайное отравление Х42.Х

II. Токсическое действие этанола Т51.0

Заключение.

1. Смерть Т., 28 лет, наступила в результате острого сочетанного отравления клозапином и этиловым спиртом, что подтверждается:

— обнаружением критической концентрации клозапина в крови (1,5 мкг/мл) и этилового спирта в крови (3,0 ‰);

— морфологическими признаками быстро наступившей смерти: разлитые обильные трупные пятна, синюшность и одутловатость лица, шеи и верхней половины груди, слизеобразное белесоватое содержимое в трахее и бронхах, отёк ложа и стенки жёлчного пузыря, обесцвеченное пищевое содержимое в начальном отделе тонкой кишки, переполнение мочевого пузыря;

— результатами микроскопического исследования внутренних органов.

2. В данном случае в организме одновременно обнаружены два токсиканта в несмертельных концентрациях, которые взаимно отягощая (усиливая) действие друг друга, привели к смерти, причём каждый из них в отдельности не вызвал бы летального исхода. Поэтому это острое сочетанное отравление оценивается как единая химическая травма. Вред здоровью, причинённый единой химической травмой, сам по себе явившийся первоначальной причиной смерти, оценивается как тяжкий, и наступление смерти находится с ним в прямой причинно-следственной связи (комментарий к п. 27 «Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причинённого здоровью человека»: приложение к приказу Минздравсоцразвития от 24.04.2008 № 194н).

6. Случай острого комбинированного отравления окисью углерода и клозапином (конкурирующие заболевания)

Судебно-медицинский диагноз.

Комбинированное основное заболевание.

Конкурирующие заболевания.

1. Острое отравление окисью углерода: химическое обнаружение в крови карбоксигемоглобина (76%): розовато-красноватый оттенок мягких тканей, слизистых оболочек и внутренних органов, разлитые обильные трупные пятна вишнево-красного цвета, наличие копоти в полости рта, отверстиях носа, в просветах гортани, трахеи и бронхов.

2. Острое отравление клозапином: химическое обнаружение смертельной концентрации в крови (2,7 мкг/мл), отёк–набухание мягкой мозговой оболочки, сосудистых сплетений и ткани головного мозга.

Осложнения основного заболевания. Острое общее венозное полнокровие внутренних органов. Ярко-красная жидкая кровь в полостях сердца и крупных сосудах. Отёк лёгких.

Сопутствующие заболевания. Хроническая алкогольная интоксикация с преимущественным поражением сердца: расширение полостей и дряблость сердца, жировая дистрофия, неравномерное кровенаполнение и гипертрофия миокарда, мелкоочаговый кардиосклероз; крупноочаговая жировая дистрофия печени; фиброз мягких оболочек головного мозга. Алкогольное опьянение: химическое обнаружение этанола в крови в концентрации 1 ‰.

Окончательное медицинское свидетельство о смерти:

I. а) отравление окисью углерода T58.X

г) случайное отравление X47.X

II. Отравление клозапином T43.3

Алкогольное опьянение Y91.1

Хроническая алкогольная интоксикация F10.1

Заключение.

1. Смерть Х., 38 лет, длительное время злоупотреблявшего алкоголем, наступила в результате комбинированного острого отравления угарным газом (СО) и клозапином, что подтверждается:

- обнаружением в крови смертельной концентрации карбоксигемоглобина (76 %) и клозапина (2,7 мкг/мл);
- морфологическими признаками быстро наступившей смерти;
- признаками пребывания в условиях пожара;
- результатами микроскопического исследования внутренних органов.

2. В данном случае в организме обнаружены два токсиканта, смертельные концентрации каждого из них в отдельности и в равной степени могли привести к смерти, но такое комбинированное отравление расценивается как единая химическая травма.

Химическая травма, сама по себе явившаяся первоначальной причиной смерти, причинила тяжкий вред здоровью, и наступление смерти находится с ним в прямой причинно-следственной связи.

3. В момент смерти погибший мог находиться в состоянии опьянения лёгкой степени: при судебно-химическом исследовании крови и мочи из трупа найден этиловый спирт в концентрации 1,0 и 1,5 ‰ соответственно.