

На правах рукописи

ИВАНОВА

Наталья Александровна

**СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА
СМЕРТЕЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ КЛОЗАПИНОМ**

14.03.05 – «Судебная медицина»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: Шигеев Сергей Владимирович,
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: Толмачёв Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Ягмуров Оразмурад Джумаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины и правоведения ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Защита состоится "21" мая 2015 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.070.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Российской Федерации (125284, Москва, ул. Поликарпова, д. 12/13).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <http://rc-sme.ru/> федерального государственного бюджетного учреждения «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан "06" февраля 2015 г

Учёный секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Г. Х. Романенко

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Клозапин (Clozapine) — антипсихотическое вещество, родоначальник группы так называемых «атипичных» нейролептиков, имеет элементы сходства с трициклическими антидепрессантами и частично с бензодиазепиновыми транквилизаторами (фармакологический класс: диазепины), оказывает быстро наступающее седативное и снотворное действие, что явилось причиной злоупотребления им в криминальных целях, когда человек как бы «засыпает» и не способен оказывать сопротивление (терапевтический класс: психолептики/антипсихотики).

Клозапин — это международное непатентованное наименование (INN — International Nonproprietary Names, то есть на эти названия не распространяются «права собственности») — действующее вещество таких лекарственных препаратов как «Клозапин-Фармаплант», «Клозастен[®]», «Азалепрол[®]» и др. В России наиболее распространён под торговыми наименованиями «Клозапин» (ОАО «Фармакон», РФ), «Лепонекс» («Новартис Фарма ЮК Лтд», Великобритания) и «Азалептин» (ОАО «Органика», РФ). Форма выпуска: таблетки по 25 мг; 100 мг; 2,5% раствор для инъекций в ампулах по 2 мл (50 мг). Разовая доза для взрослых — 50–200 мг, средняя суточная — 200–400 мг (Элленхорн М. Дж., 2003); смертельная доза клозапина для взрослых составляет 3000 мг (Фартушный А. Ф., 1999).

Биодоступность препарата составляет 27–60%, максимальная концентрация в крови определяется через 2,5 часа (в интервале от 1 до 6 ч). Клозапин накапливается в паренхиматозных органах (лёгкие, печень, почки); объём распределения препарата — от 2 до 7 л/кг (Baselt R. C., 1995; Burns M. J., 2001). Степень связи с белками — до 95% (Элленхорн М. Дж., 2003).

Клозапин метаболизируется в печени ферментной системой CYP_{1A2} (катализируется цитохромом P-450), метаболиты выводятся почками (основной путь) и с желчью через кишечник. Первый этап биотрансформации — окисление (с образованием дезметилклозапина, клозапин-N-оксида и др.), второй — конъюгация, с образованием глюкуронидов (Соколова О. И., 2007). Конечный период полувыведения вещества — около 12 часов, диапазон 6–30 часов (Элленхорн М. Дж., 2003).

Побочные эффекты при лечении клозапином: тахикардия, артериальная гипотензия, мышечная слабость, сонливость, головная боль, гиперсаливация, увеличение массы тела, агранулоцитоз и др. (Соколова О. И., 2007; Iverson S., 2002; Williams D. P., 2000).

В клинической практике клозапин, созданный в 1968 году, используется с 1972 года. В настоящее время препарат отпускается по рецепту врача, входит в перечень лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учёту в аптечных учреждениях (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 14.12.2005 № 785 «О порядке отпуска лекарственных средств»).

В Российской Федерации продолжает наблюдаться высокая частота криминальных отравлений клозапином, практически вытеснивших преобладавшие ранее отравления клофелином. Случаи отравления им составляют 99,7% от всех интере-

сующих следствии криминальных отравлений (Слюндин Д. Г., 2007).

На сегодняшний день в отношении отравлений клозапином выполнен ряд научных работ, касающихся особенностей клинического течения отравлений и токсикометрии клинических проявлений (Ермохина Т. В., 2004; Слюндин Д. Г., 2011), оптимизации методик обнаружения клозапина в биоматериале (Лукьянчиков П. Ю., 2004; Соколова О. И., 2007; Барсегян С. С., 2012). Судебно-медицинские аспекты отравлений клозапином практически не изучены, имеются единичные публикации, касающиеся общих вопросов отравления, обстоятельств их возникновения, морфологических изменений при отравлениях (Зими́на Л. Н., 2005, 2008; Баширова А. Р., 2013; Веселкина О. В., 2013).

На сегодняшний день посмертная диагностика смертельных отравлений клозапином основывается на результатах судебно-химического исследования. При этом сложным является вопрос интерпретации положительного результата определения его в крови, моче и внутренних органах. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что истинное представление о тяжести химической травмы даёт только количественное содержание токсиканта в крови погибших (Дагаев В. Н., 2001). 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 (Ермохина Т. В., 2004; Соколова О. И., 2007).

Согласно литературным данным, смертельная концентрация клозапина в крови составляет 1,3 мг%, в печени — 2 мг%, в почках — 2,5 мг% (Фартушный А. Ф., 1999); по другим источникам, токсический эффект наблюдается при концентрации клозапина в крови 0,09–0,7 мг% (Molina D. K., 2009); при концентрации свыше 1,0 мг/л возможно развитие коматозного состояния (Schulz M., 2012). Представленные диапазоны концентраций не только пересекаются между собой, но зачастую противоречат друг другу. К настоящему моменту объективных критериев, свидетельствующих о смертельной или несмертельной концентрации клозапина в крови, для экспертной практики не представлено. Судебно-медицинские работы, посвящённые интерпретации результатов судебно-химических исследований с целью объективизации экспертных выводов, практически отсутствуют.

Диагностика острых смертельных отравлений клозапином должна носить продуманный, научно обоснованный и комплексный характер — то есть базироваться на совокупной оценке всех данных с учётом имеющих значение обстоятельств дела и токсикологических данных. Только такой комплексный подход может решить вопрос о том, как квалифицировать случаи обнаружения клозапина в средах и тканях умерших: как острое смертельное отравление или как опьянение (фоновую интоксикацию) клозапином, обусловленное приёмом лекарственного препарата, в том числе и с терапевтической целью.

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 клинико-морфологических 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 клинико-морфологических 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 незави-

симо 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 клинимо-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 клинимо-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», «Заключение 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.

Апробация диссертации

Результаты исследования доложены и обсуждены на заседаниях 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» (Москва, 2011); на научно-практической конференции с международным участием «Морфология критических и терминальных состояний» (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).

Реализация и внедрение результатов исследования

Результаты исследования в форме методических рекомендаций «Посмертная диагностика острых отравлений клозапином» (утв. РЦСМЭ МЗ РФ, пр. № 5 от 16.10.2014) 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 Министер-

ства 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в период с 2011 по 2014 гг., выполнено на основе анализа первичной следственной, судебно-медицинской и клинической документации: архивных материалов ГБУЗ города Москвы «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы» и ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Исследование выполнялось в четыре этапа. На первом этапе проведён поиск научной медицинской информации, выявлены современные критерии судебно-медицинской экспертной оценки острых отравлений вообще и клозапином в частности. Проведён эпидемиологический анализ случаев острых отравлений клозапином (случаев обнаружения клозапина в биологических средах) в Москве за 2005–2013 гг., определена их структура и количественные показатели, а также существующие практические подходы к их оценке. На втором этапе изучены и систематизированы морфологические и лабораторные проявления острых отравлений клозапином с учётом его концентрации в крови. На третьем этапе проведено изучение и систематизация клинических проявлений острых отравлений клозапином с учётом его концентрации в крови и параметров интервала *QT* (показателей риска развития аритмий). На последнем этапе исследования на основе анализа и систематизации всех полученных в результате исследования данных разработан алго-

ритм диагностики и экспертной оценки смертельных отравлений клозапином в разных судебно-медицинских диагностических ситуациях, сопровождающихся обнаружением клозапина в биологических средах трупа. Для систематизации и унификации изучаемых показателей разработаны различные формализованные формы, адаптированные для компьютерного использования.

Таблица 1. Материал и методы исследования

Эпидемиологическое исследование
Анализ материалов Бюро судмедэкспертизы Москвы: — 393 случая определения клозапина в крови и внутренних органах трупов (учитывалось 22 параметра — всего 8646); — анализ специально разработанных карт учёта (6 рабочих таблиц).
Клиническое исследование
Анализ материалов НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского: — изучено 70 комплектов медицинской документации пострадавших, госпитализированных по поводу острого отравления и механической травмы.
Судебно-медицинское исследование
Анализ первичной следственной и экспертной документации (протоколов осмотра трупа, постановлений о назначении судебно-медицинской экспертизы, карт вызовов скорой медицинской помощи, бланков констатации смерти, карт амбулаторного больного, карт стационарного больного, сопроводительных листов службы по перевозке умерших и погибших граждан: — проанализировано 284 комплекта экспертной документации (215 первичных экспертиз, 69 комиссионных экспертиз); — изучены макроскопические признаки в 215 случаях (учитывалось 50 макроскопических признаков (всего 10750)); — изучены микроскопические признаки в 205 случаях (учитывалось от 9 до 27 признаков (всего — 3690)); — изучены результаты судебно-химических исследований в 215 случаях (учитывалось от 2 до 7 показателей, всего 1063); — изучены результаты биохимических исследований в 49 случаях (учитывалось от 2 до 14 показателей, всего 319).
Математические и статистические методы исследования
— группировка и сводка показателей; вычисление частоты встречаемости признаков; вычисление среднего значения, стандартного отклонения, стандартной ошибки среднего; определение коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s); вычисление 95% доверительных интервалов (ДИ); построение аналитических таблиц, диаграмм и схем. Основной применённый статистический метод — точный метод Фишера. — вычисление параметров электрокардиограммы (70 случаев по 5 показателей, всего 350): частоты сердечных сокращений, продолжительности интервала QT , разницы между должным и измеренным интервалом QT , скорректированного интервала QT , дисперсии интервала QT (Краснокутский С. В., 2004; Резников М. К., 2007; Галицкая С. С., 2009).

Материал исследования включает **393 наблюдения** из секционной практики и **70 наблюдений** из клинической практики. Большую часть погибших в **основной выборке (215 человек)** составили мужчины – 187 случаев (87 %), женщин — 28 человек (13 %). 108 человек (50,2 %) были молодого возраста (22–35 лет для мужчин, 21–35 лет для женщин), 87 (40,5 %) — зрелого (36–

59 лет для мужчин, 36–55 лет для женщин), небольшой процент приходился на лиц юношеского (3,3 %) и пожилого (6,0 %) возраста.

Изучение признаков, характеризующих острое смертельное отравление клозапином, осуществлялось нами на основе ретроспективного лабораторно-морфологического анализа случаев летального исхода от этого вида химической травмы. Во всех случаях (100%) при судебно-химическом исследовании был определён клозапин (критерий включения в основную выборку), концентрация которого в крови позволила разделить погибших на пять условных групп исследования (таблица 2). Для целей судебно-медицинской практики нами была разработана и внедрена адаптированная номенклатура концентраций клозапина в крови, основанная на результатах настоящего исследования и данных о токсикометрии клинических проявлений отравлений клозапином (Ермохина Т. В., 2004).

Таблица 2. Группы исследования и концентрация клозапина в крови

№ группы	Диапазон концентраций, мг/л (мкг/мл)	Всего
1	Смертельные (не менее 2,0 — 14 случаев) и критические (от 0,6 до 1,99— 19 случаев)	33
2	Токсические концентрации от пороговых до критических (0,19 — 0,59)	40
3	Пороговые (0,06 — 0,18)	45
4	Ниже пороговых (менее 0,06 — 52 случая) и следовые количества (9 случаев)	61
5	Клозапин в крови не обнаружен, но найден во внутренних органах	36
Всего		215

Для изучения секционной картины и морфологических изменений, помимо наружного и внутреннего исследования трупов, производились лабораторные исследования трупного материала: гистологические, биохимические и химические. Гистологические исследования (с применением обычных методик и окрасок) произведены во всех наблюдениях для выявления основной и сопутствующей соматической патологии. Биохимические, общие химические и газохроматографические исследования крови, мочи и внутренних органов погибших с целью определения: глюкозы, гликозилированного гемоглобина, гликогена, мочевины и креатинина, миоглобина, сердечного тропонина I, кетоновых тел, билирубина и уробилиногена, количества алкоголя и клозапина проводились в лабораториях Бюро судмедэкспертизы Москвы. Для количественного определения клозапина использовались методы газожидкостной, жидкостной хроматографии (приборы фирмы «Agilent Technologies» (США) с азотно-фосфорным, масс-селективным, диодно-матричным детекторами).

Создание и обработку базы данных выполняли на персональном компьютере с помощью лицензионных прикладных программ: офисного пакета Microsoft Office 2010 для Microsoft Windows, интегрированной системы анализа и управления данными Statistica 10.0. Математико-статистическая обработка полученных данных осуществлялась в соответствии с ГОСТ Р 50779.0–95 «Статистические ме-

тоды. Основные положения», ГОСТ Р ИСО 5479–2002 «Статистические методы. Проверка отклонения распределения вероятностей от нормального распределения» и ГОСТ Р ИСО 24153-2012 «Статистические методы. Процедуры рандомизации и отбора случайной выборки». Для наглядности и удобства анализа данные представлялись в виде схем, таблиц и диаграмм, построенных по столбиковому и линейному типу.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эпидемиологический анализ случаев обнаружения клозапина

Изучение качественной и количественной характеристик острых смертельных отравлений клозапином по архивным материалам Бюро судмедэкспертизы Москвы показало, что случаи обнаружения клозапина в биологических средах трупов по частоте встречаемости находятся на четвёртом месте после этилового спирта, опиатов и опиоидов. Общее количество случаев обнаружения клозапина в биоматериале за период с 2005 по 2013 гг. составило 708. Связано это не только с общим увеличением числа случаев использования клозапина, но и с улучшением их судебно-химической идентификации.

Анализ основных показателей учёта случаев обнаружения клозапина в биологических средах позволил выявить следующие тенденции: наибольшее количество случаев выявлено в 2006 году (110 случаев) и в 2011 году (96 случаев); с 2007 по 2010 годы наблюдался период относительной стабильности (77–88 случаев в год); в 2012 году отмечено уменьшение их количества (54 случая), а в 2013 году снова отмечается рост их числа (73 случая); среди погибших от отравления клозапином абсолютное преобладание отмечено среди лиц мужского пола (более 80%); на первом месте в группах риска по числу отравлений клозапином стоит возрастной контингент от 21 до 35 лет (более 50% погибших).

Установлено, что на сегодняшний день посмертная диагностика смертельных отравлений клозапином основывается на результатах судебно-химического исследования, при этом вопрос интерпретации положительного результата определения его в крови, моче и внутренних органах практически игнорируется.

Установлено, что количественное определение клозапина в крови было выполнено только в 44,3% случаев (ДИ=39,3–49,3; $p=0,05$), в 34,9% случаев (ДИ=30,2–39,8; $p=0,05$) кровь была взята, но не исследована, а в 7,6% (ДИ=5,2–10,7; $p=0,05$) — забора крови на судебно-химическое исследование не производилось. Помимо крови, традиционными объектами судебно-химического определения клозапина были: моча (70,5% наблюдений), печень (91,6%), почки (90,6%), желудок (91,6%), а нетрадиционными — скелетная мышца (5 случаев), лёгкие (5 случаев) и головной мозг (5 случаев).

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что истинное представление о тяжести химической травмы даёт только количественное содержание токсиканта в крови погибших (Дагаев В. Н., 2001; Шигеев С. В., 2007). Представляется, что однозначное решение вопроса об остром смертельном отравлении может быть принято лишь после ответа на вопрос: «Могла ли обнаруженная концентрация

клозапина в крови вызвать наступление неблагоприятного исхода (смерти) в данном конкретном случае, и если да, то какими токсикологическими, клиническими и морфологическими данными это подтверждается?».

Сопоставление первичных экспертиз с повторными по этим же случаям свидетельствует о том, что при производстве первичных экспертиз не всегда учитываются современные токсикологические сведения как о самом клозапине, так и о тех смесях, в составе которых он чаще всего применяется при криминальных отравлениях — это обстоятельство послужило основанием для изменения первоначального судебно-медицинского диагноза и заключения о причине смерти в 62,3% случаев (ДИ=49,8–73,7; $p=0,05$), при этом в 46,4% случаев из них данные о содержании клозапина в крови отсутствовали.

При изучении экспертной практики установлено, что в биологических средах от трупов массово обнаруживается лишь клозапин (имеется утверждённая методика), в то время как известно, что отдельные метаболиты клозапина (дезметилклозапин и др.) сами по себе являются не менее токсичными и их определение необходимо для объективизации экспертных выводов как о самом отравлении, так и о времени приёма, дозе, пути введения. Во внедрении методик определения метаболитов клозапина и анализе полученных результатов просматривается перспектива развития судебно-медицинской диагностики отравлений клозапином в будущем.

Полученные нами данные при всей своей неполноте свидетельствуют о неблагоприятной ситуации в Москве в отношении криминальных отравлений клозапином. Данные проведённого эпидемиологического анализа случаев обнаружения клозапина в биологических средах трупов наглядно свидетельствуют о том, что проблема судебно-медицинской диагностики отравлений клозапином остаётся актуальной и злободневной, и значимость её по-прежнему велика.

Судебно-медицинская оценка обстоятельств и результатов вскрытия

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.

При всём многообразии случаев, связанных с отравлениями 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 (таблица 3).

Таблица 3. Обстоятельства наступления смерти при отравлениях клозапином по материалам комиссионных экспертиз (ДИ — доверительный интервал)

Обстоятельства	Варианты	Частота, %	95% ДИ
Место обнаружения	на улице	65,2	52,8–76,3
	в общественном месте	18,8	10,4–30,1
	в подъезде	1,4	0,1–7,8
	в квартире	10,1	4,2–19,8
	смерть в машине СМП	4,3	0,9–12,2
Время обнаружения	0-6 часов	21,7	12,7–33,3
	6-12 часов	43,5	31,6–56,0
	12-18 часов	15,9	8,2–26,7
	18-24 часа	5,8	1,6–14,2
«Сценарии» криминальных отравлений и прочие детали обстоятельств дела	пользовались услугами частных таксистов	8,7	3,3–18,0
	распивали спиртные напитки с незнакомыми людьми	7,2	2,4–16,1
	распивали спиртные напитки в известной компании	14,5	7,2–25,0
	употребление клозапина при токсикомании	2,9	0,4–10,1

Результаты проведённого лабораторно–морфологического исследования умерших, в крови которых был обнаружен клозапин, дают основание для вывода о том, что в судебно-медицинской практике чаще встречаются случаи гибели лиц с патологией внутренних органов, которая в значительной мере обусловлена употреблением токсичных веществ (алкоголя, наркотиков, лекарственных средств) в течение длительного времени, при отсутствии у них признаков острого отравления, а выявляемые морфологические особенности у погибших от истинного острого отравления клозапином 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. До настоящего времени далеко не все особенности смертельных отравлений клозапином достоверно установлены. 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. Наиболее часто встречающиеся в судебно-медицинской практике морфологические признаки, выявляемые у умерших от острого отравления клозапином, сгруппированы и представлены в таблице 4, а наиболее часто встречающиеся признаки хронической соматической патологии у погибших на фоне употребления клозапина — в таблице 5.

Таблица 4. Морфологические признаки при остром смертельном отравлении клозапином (ДИ — доверительный интервал)

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
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 виде полиморфных кровоизлияний		
– в мягкие ткани волосистой части головы	15,4	10,8–20,9
– в мягкие оболочки 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

Таблица 5. Хроническая соматическая патология, встречающаяся у погибших на фоне употребления клозапина (ДИ — доверительный интервал)

Морфологические признаки	Частота, %	95% ДИ
головной мозг и его оболочки		
атрофия головного мозга(<1250)	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 (≥ 1600)	76,7	70,5–82,2
спленомегалия (≥ 150)	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	33,0–46,4
пневмосклероз	29,3	23,3–35,9
сердечно-сосудистая система		
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
гипертензивная болезнь	2,8	1,0–6,0

Морфологическая картина статистически достоверно различалась в группах исследования № 1 и № 2 по отношению к группам исследования № 4 и № 5. В группах №4 и №5 бóльшую выраженность имели острые изменения в миокарде (таблица 6): здесь была выше частота фрагментации, волнообразной деформации мышечных волокон миокарда, контрактурных повреждений кардиомиоцитов, что нами было расценено как признаки возможной предшествовавшей смерти аритмии.

Результаты проведённого биохимического исследования погибших, в крови которых был обнаружен клозапин, свидетельствуют о некоторых особенностях, выявляемых в группе с высокими (токсическими) концентрациями клозапина в крови. В группе исследования № 1 (токсические концентрации клозапина) обнаружена преимущественно положительная реакция крови на сердечный тропонин I (таблица 7), в то время как в остальных группах выше доля отрицательных результатов исследования (различия с группой исследования № 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 «клозапин в крови не обнаружен» — в 2 раза. Среднее содержание миоглобина в моче в группах исследования №№ 2, 3, 4 было в пределах нормы. 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 миоглобина в крови (122,9; 245,8; 512,0 мг/л). Эти показатели нами расценены как свидетельства нарушения

структуры миокарда при остром отравлении, что в целом хорошо согласуется с данными литературы (Жаров В. В., 2007).

Таблица 6. Частота встречаемости острых нарушений в миокарде

Признаки	Абсолютное значение и процент в группе					Дост. рез.
	Группа 1 (n=33)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=45)	Группа 4 (n=61)	Группа 5 (n=36)	
Отёк стромы миокарда	10 (30,3 %)	9 (22,5 %)	9 (20 %)	13 (21,3 %)	17 (47,2 %)	2,3,4-5*
Неравномерное кровенаполнение миокарда	4 (42,4 %)	15 (37,5 %)	23 (51,1 %)	30 (49,2 %)	27 (75 %)	1,2-5** 3,4-5*
Геморрагии в миокарде	2 (6,1 %)	3 (7,5 %)	3 (6,7 %)	5 (8,2 %)	9 (25 %)	1,3,4-5*
Фрагментация мышечных волокон миокарда	13 (39,4 %)	14 (35 %)	11 (24,4 %)	23 (37,7 %)	17 (47,2 %)	3-5*
Контрактурные повреждения кардиомиоцитов	8 (24,2 %)	12 (30 %)	12 (26,7 %)	22 (36,1 %)	9 (25 %)	—
Волнообразная деформация мышечных волокон	3 (9,1 %)	2 (5 %)	3 (6,7 %)	12 (19,7 %)	6 (16,7 %)	2-4*
Миолиз	3 (9,1 %)	3 (7,5 %)	3 (6,7 %)	5 (8,2 %)	3 (8,3 %)	—
Острые дистрофические изменения кардиомиоцитов (неуточнённые)	7 (21,2 %)	5 (12,5 %)	8 (17,8 %)	11 (18 %)	5 (13,9 %)	—
Внутриклеточный отёк кардиомиоцитов	1 (3 %)	2 (5 %)	9 (20 %)	5 (8,2 %)	5 (13,9 %)	1,2-3*

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

Таблица 7. Результаты биохимического исследования по исследуемым группам

Биохимический показатель	Группа исследования				Ориентировочная норма
	Выше пороговых (n=11)	Пороговые (n=13)	Ниже пороговых (n=14)	В крови не обнаружен (n=11)	
Миоглобин в крови, мг/л	95,4±29,3	71,4±44,6	92,1±61,6	19,1±5,6	до 10
Миоглобин в моче, мг/л	Не иссл.	0,063±0,013	0,055±0,022	0,031±0,015	до 0,16
Сердечный тропонин I («+» реакция)	87,5 %	20,0 %	41,7 %	20,0 %	«—»
Сердечный тропонин I («-» реакция)	12,5 %	80,0 %	58,3 %	80,0 %	
Глюкоза в крови, ммоль/л	5,0±1,6	9,1±2,5	8,9±1,9	6,6±3,2	3,5-5,8
Гликоген в печени, %	1,7±0,5	3,7±1,2	1,9±0,5	2,6±0,6	2-10
Гликоген в миокарде, %	0	0,05±0,03	0,2±0,1	0,02±0,02	0,06-0,9
Гликоген в скелетной мышце, %	1,0±0,4	0,3±0,2	1,9±1,1	0,4±0,1	0,6-4
Мочевина в крови, 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, ммоль/л	0,24±0,01	0,17±0,01	0,31±0,06	0,31±0,07	0,15-0,22

Выявленные особенности результатов исследования крови на миоглобин и сердечный тропонин I в сопоставлении с токсикологическими данными могут свидетельствовать о первичном токсическом действии клозапина на кардиомиоци-

ты при критических и смертельных концентрациях клозапина в крови (группы исследования № 1 и № 2). При наличии нетоксических концентраций клозапина в крови (группы исследования №№ 3–5) 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 — уже повышен в крови, а тропонин ещё не определяется); в этих же случаях в моче содержание миоглобина было в пределах нормы, что также может свидетельствовать в пользу быстрого наступления смерти (миоглобин в крови уже повышен, а в моче — ещё нет). Другие биохимические показатели представлены в таблице 7.

Согласно результатам нашего исследования, частично согласующимся и с данными литературы (Abdelmawla N., 2006), клозапин обладает выраженным аритмогенным действием (первичным кардиотоксическим действием), его употребление и тем более отравление им вызывают комплекс изменений в миокарде, в связи с чем появляется риск возникновения фатальных аритмий и наступления летального исхода, что возможно установить и подтвердить при помощи некоторых биохимических показателей, специфичность которых в группе исследования с токсическими концентрациями клозапина статистически достоверна.

Одним из основных признаков, указывающих на риск развития угрожающих жизни аритмий (пируэт-тахикардия, фибрилляция желудочков), является удлинение интервала *QT* на ЭКГ. С целью изучения и установления аритмогенного действия клозапина, оценки возможности применения полученных результатов в судебно-медицинской практике нами проведён анализ 30 клинически доказанных случаев острого отравления клозапином у живых лиц, выполнено сравнение основной ($n=30$) и контрольной групп ($n=40$, случаи травмы нижних конечностей) по ряду параметров интервала *QT*. Вычисление базовых параметров интервала *QT* подробно рассмотрено в отечественной литературе (Краснокутский С. В., 2004; Резников М. К., 2007; Галицкая С. С., 2009) и не вызывает затруднений в практическом применении.

При поступлении в стационар у пострадавших из основной группы отмечались нарушения сознания от лёгкой заторможенности до комы. Среднее значение баллов по шкале комы Глазго составило $9,8 \pm 0,7$. 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. 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. Электрокардиография в большинстве случаев проводилась в первые сутки госпитализации. Количество исследованных отведений в каждом случае было от 8 до 12. В основной группе наблюдалась выраженная синусовая тахикардия: более 100 уд/мин — у 21 пациента (70 %), у 9 человек — от 80 до 100 уд/мин (30 %).

Выявлены достоверные различия между основной ($n=30$) и контрольной ($n=40$) группами исследования по основным параметрам, характеризующим интервал *QT*,

в отношении риска развития фатальных аритмий при отравлениях клозапином. Расчётные данные представлены в таблице 8.

Таблица 8. Сравнение основной и контрольной групп по показателям ЭКГ

Признаки, измеренные и рассчитанные по ЭКГ	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=40)	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. Корригированный 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 (< 500 мс)	20 (66,7%)	0 (0%)	p<0,001
Удлиненная (≥ 500 мс)	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

Диагностическое значение концентрации клозапина

Случаи, использованные для анализа токсикологических данных, были отобраны нами случайным способом, единственным критерием было количественное определение клозапина в крови, поэтому можно считать, что они отражают типичную ситуацию отравлений клозапином во всём диапазоне обычно обнаруживаемых концентраций.

Во всех наблюдениях (n=215) содержание клозапина было установлено в крови, в 46,0% — в моче (99/215), а также: в печени (86,5%; 186/215), почке (42,3%; 91/215) и желудке (43,7%; 94/215). Между средней концентрацией клозапина в крови и средней концентрацией клозапина в моче, печени, почке и желудке (во всех группах суммарно) имеется прямая статистически достоверная взаимосвязь ($r_s=0,57; 0,62; 0,71$ и $0,39$ соответственно, при $p<0,05$). При анализе нашего материала было выявлено, что отравления клозапином в большинстве случаев протекают на фоне разной степени выраженности алкогольного опьянения — 77,2% случаев (166/215). Чаще всего концентрация этилового спирта в крови соответ-

ствовала алкогольному опьянению средней степени (34,3% случаев), реже — лёгкой степени алкогольного опьянения (10,8%), сильной степени алкогольного опьянения (22,9 %) и тяжёлому отравлению (27,1%). В группе исследования № 1 был самый большой процент (45,5 % случаев) с отсутствием сопутствующего алкогольного опьянения. Между концентрацией клозапина в крови и концентрацией этилового спирта в крови и моче (во всех группах суммарно) статистически достоверной взаимосвязи не выявлено ($r_s = -0,11$, при $p > 0,05$ и $r_s = -0,29$, при $p < 0,05$).

Кроме того, на течение и исход отравления могут оказать влияние пол и возраст, а также уровень выработанной толерантности при употреблении клозапина с терапевтической целью.

«Традиционно» считается, что совместное использование этилового алкоголя и психотропных препаратов усиливает их угнетающее действие на центральную нервную систему, резко увеличивая риск развития фатальных ранних осложнений и вероятность наступления летального исхода. Проведённым нами исследованием это утверждение не подтверждено, так как не было выявлено статистически значимой взаимосвязи между частотой и выраженностью клинических, морфологических и лабораторных показателей в группах изолированных отравлений клозапином и в группе отравления клозапином, протекающего на фоне алкогольного опьянения. Результаты нашего исследования косвенно подтверждают и некоторые данные литературы, согласно которым низкие концентрации алкоголя в крови не вызывают потенцирования угнетающего действия производных диазепина ряда на центральную нервную систему (Лакин К. М., 1981), а также данные клинических исследований (Ильяшенко К. К., 2009; Карева М. В., 2011), согласно которым отравление клозапином на фоне алкогольного опьянения протекает легче, чем в аналогичных случаях при отсутствии этанола.

Изучение и систематизация клинических, морфологических и лабораторных проявлений острых отравлений клозапином с учётом его концентрации, сопоставление результатов с данными других исследователей даёт основание для вывода, что в экспертной практике наиболее аргументированной интерпретацией токсикологических данных в отношении острых отравлений клозапином является предлагаемая нами адаптированная номенклатура: пороговая концентрация \approx не более 0,18 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 мкг/мл — допустимый интервал концентраций в отношении токсического эффекта, выходящего за пределы физиологических приспособительных реакций организма; смертельная средняя концентрация \approx 1,1 мкг/мл — максимально переносимая концентрация, когда неопределённый исход химической травмы начинает определяться индивидуальными особенностями состояния организма (пол, возраст, толерантность, алкоголизация, наркоманизация); смертельная концентрация \approx не менее 2,0 мкг/мл — наименьшая непереносимая концентрация, когда уровень химической травмы несовместим с жизнью. При этом необходимо учитывать, что токсичность прояв-

ляется 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 только с вероятной точки зрения.

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; критическая концентрация \approx 0,19–1,99 мкг/мл; смертельная средняя концентрация \approx 1,1 мкг/мл; смертельная концентрация \approx не менее 2,0 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 выраженное 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, обстоятель-

ства и условия наступления смерти, визуальные признаки, макро– и микроскопическая картина внутренних органов, биохимические показатели) и специфических (результаты судебно-химического исследования).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании полученных при проведении настоящей научной работы данных можно предложить следующие критерии судебно-медицинской диагностики острых смертельных отравлений клозапином.

1. Комплексный дифференцированный подход к судебно-медицинской диагностике смертельных отравлений клозапином даёт возможность наиболее полного системного анализа этого вида насильственной смерти, что является основанием для его широкого практического применения в целях повышения достоверности и обоснованности такого вида экспертиз и исследований.

2. Судебно-медицинская экспертиза смертельных отравлений клозапином должна базироваться на совокупной оценке клинических, лабораторных и морфологических признаков с учётом результатов количественного определения клозапина в крови, а также всех имеющих значение обстоятельств дела. Только при таком подходе ответ на поставленный вопрос о смертельном отравлении может быть утвердительным.

3. Анализ токсикологических данных в сопоставлении с лабораторными, морфологическими и клиническими признаками, с данными литературы позволил сформулировать принципиально важные положения, имеющие существенное дополнительное значение для посмертной дифференциальной диагностики различных вариантов интоксикаций клозапином, а именно: во всём диапазоне обнаруживаемых концентраций клозапина в крови, встречающихся в практике, исход употребления может быть различным, включая и летальный; при концентрациях клозапина в крови на уровне пороговых значений (не более 0,18 мкг/мл) 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 мкг/мл) риск наступления смерти от острого отравления весьма вероятен; отправной точкой в этих случаях может служить смертельная средняя концентрация (1,1 мкг/мл), 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 мкг/мл) именно острое отравление должно считаться первоначальной причиной смерти, то есть основным заболеванием, независимо от других факторов и условий.

4. При обнаружении смертельных концентраций клозапина в крови (не менее 2,0 мкг/мл) в большинстве случаев смерть наступает от специфического токсического действия клозапина на кардиомиоциты (кардиотоксическое действие), что подтверждается результатами биохимического исследования (резкое увеличение показателей миоглобина в крови и появление сердечного тропонина I), а также

острыми нарушениями в миокарде, выявляемыми при гистологическом исследовании.

5. Хроническая патология внутренних органов, обусловленная алкоголизацией или наркоманией, в статистически достоверном большинстве случаев является фоном, на котором развивается острое смертельное отравление клозапином.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шигеев, С. В. Отравления клозапином: теоретические аспекты и судебно-медицинская оценка / С. В. Шигеев, Н. А. Иванова, С. В. Иванов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2013. – №6. – С. 41–46 (из перечня ВАК) (0,6 п. л.).

2. Шигеев, С. В. Обнаружение клозапина в тканях эксгумированного трупа / С. В. Шигеев, Н. А. Иванова, С. В. Иванов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2014. – №3. – С. 39–41 (из перечня ВАК) (0,4 п. л.).

3. Иванова, Н. А. Значение судебно-биохимических исследований при отравлениях клозапином / Н. А. Иванова, Е. П. Столярова, О. Г. Асташкина, С. В. Шигеев // Лаборатория (материалы XIX Всероссийской научно-практической конференции «Консолидация науки и практики в лабораторной медицине», Москва, 25–27 марта 2014 г.). – 2014. – №2. – С. 27 (0,1 п. л.).

4. Иванова, Н. А. Эпидемиология криминальных отравлений клозапином / Н. А. Иванова, С. В. Иванов, С. В. Шигеев // 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 т. / под общ. ред. д.м.н. А.В. Ковалева. – М.: Издательство «Голден-Би», 2013. – Т. 2. – С. 129–130 (0,3 п. л.).

5. Иванова, Н. А. Способ определения дозы отравляющего вещества по известной концентрации в крови трупа (на примере клозапина) / Н. А. Иванова, С. В. Шигеев // 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 т. / под общ. ред. д.м.н. А.В. Ковалева. – М.: Издательство «Голден-Би», 2013. – Т. 2. – С.131–132 (0,3 п. л.).

6. Иванова, Н. А. Судебно-медицинская эпидемиология немедицинского использования клозапина и декстрометорфана / Н. А. Иванова, С. В. Шигеев, С. В. Иванов // Альманах судебной медицины. – 2012. – №16 (17). – С. 15–21 (0,8 п. л.).

7. Иванова, Н. А. Интерпретация судебно-химических исследований: посмертное перераспределение токсикантов / Н. А. Иванова, С. В. Шигеев // Актуальные проблемы судебной медицины и медицинского права: Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, 24-25 апреля

2013 года, г. Суздаль / под ред. П. О. Ромодановского. – М.: НП ИЦ «ЮрИнфоЗдрав», 2013. – С. 123–127 (0,3 п. л.).

8. Шигеев, С. В. Криминальные отравления клозапином в судебно-медицинской практике / С. В. Шигеев, Н. А. Иванова // Актуальные проблемы судебной медицины и медицинского права: Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, 24–25 апреля 2013 года, г. Суздаль / под ред. П. О. Ромодановского. — М.: НП ИЦ «ЮрИнфоЗдрав», 2013. – С. 357–361 (0,3 п. л.).

9. Кирюхина, Н. А. Острая интоксикация клозапином — актуальная судебно-медицинская проблема / Н. А. Кирюхина, С. В. Шигеев // Судебная медицина и медицинское право: актуальные вопросы : Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвящённой памяти Заслуженного деятеля науки РФ, профессора Г. А. Пашиняна. – М.: НП ИЦ «ЮрИнфоЗдрав», 2011. – С. 148–153 (0,4 п. л.).

10. Кирюхина, Н. А. Судебно-медицинское значение посмертного перераспределения токсических веществ / Н. А. Кирюхина, Ю. М. Жук, С. В. Шигеев // Морфология критических и терминальных состояний : Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 85-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РФ проф. В. И. Алисиевича. – М.: НП ИЦ «ЮрИнфоЗдрав», 2011. – С. 79–86 (0,4 п. л.).

Подписано в печать: 04.02.2015

Объем: 1,4 усл. п.л.

Тираж: 120 экз. Заказ № 2072

Отпечатано в типографии «Реглет»

119526, г. Москва, Мясницкие Ворота д.1, стр. 3

(495) 971-22-77; www.reglet.ru