



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

**ПЕРВЫЙ
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА**

Рахмановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4,
Москва, ГСП-4, 127994

14 ЯНВ 2016

№ 14-1/10/2-55

На № _____ от _____

Руководителям органов
государственной власти субъектов
Российской Федерации в сфере
охраны здоровья



2000055 14.01.16

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет для руководства и использования в работе Методические рекомендации «Судебно-медицинская оценка токсичности опиоидов у взрослых и детей с персистирующей болью», утвержденные 12.12.2015 главным внештатным специалистом по судебно-медицинской экспертизе Минздрава России А.В. Ковалевым и главным внештатным специалистом по паллиативной помощи Минздрава России Д.В. Невзоровой.
Приложение: на 59 л. в 1 экз.

И.Н. Каграманян

Шунатова В. А., (495) 627-24-00, доб. 1411

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
14 ЯНВ 2016 Дата 25.01.16

Минздрав

**ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А.Герцена»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**СУДЕБНО—МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА
ТОКСИЧНОСТИ ОПИОИДОВ
У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ
С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БОЛЬЮ**

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Москва
2015

ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А.Герцена»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

«УТВЕРЖДАЮ»
Главный внештатный специалист
по паллиативной помощи
Минздрава России,
кандидат медицинских наук
Д.В. Невзорова
«15» декабря 2015 года



«УТВЕРЖДАЮ»
Главный внештатный специалист
по судебно-медицинской экспертизе
Минздрава России,
доктор медицинских наук
А.В. Ковалев
«15» декабря 2015 года



СУДЕБНО–МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ОПИОИДОВ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БОЛЬЮ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Москва
2015

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ОПИОИДОВ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БОЛЬЮ

Методические рекомендации посвящены проблеме судебно-медицинской оценки токсичности опиоидов у паллиативных больных с хроническим/персистирующим болевым синдромом. Даны современные представления о хроническом/персистирующем болевом синдроме у взрослых и детей, о его фармакологическом контроле неинвазивными формами опиоидных анальгетиков. Полученные с позиций доказательной медицины параметры токсичности опиоидов в «обычных» случаях и при терапии хронического/персистирующего болевого синдрома позволяют мотивированно, достоверно и объективно интерпретировать результаты судебно-химического (химико-токсикологического) исследования при обнаружении опиоидов и их метаболитов в биологических средах и внутренних органах умерших при оказании паллиативной помощи, способствуя повышению достоверности диагностики при проведении судебно-медицинских экспертиз.

Приведены примеры судебно-медицинских диагнозов, согласованных с МКБ-10, и сформулированных на их основе экспертных заключений при наиболее часто встречающихся в практике диагностических ситуациях.

Методические рекомендации предназначены для врачей – судебно-медицинских экспертов, судебных экспертов (химиков), врачей – токсикологов, врачей общей практики, врачей – онкологов, врачей – терапевтов, врачей – гематологов, врачей – патологоанатомов, врачей – детских онкологов, врачей – педиатров, врачей – анестезиологов-реаниматологов и других заинтересованных врачей-специалистов. Они могут быть рекомендованы для преподавания на курсах повышения квалификации врачей-специалистов в образовательных учреждениях высшего и дополнительного профессионального образования.

Рекомендовано к изданию Ученым советом ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России (протокол № 6 от 15 декабря 2015 года).

Авторы

Абузарова Гузель Рафаиловна — руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А.Герцена» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент;

Гусева Оксана Игоревна — директор Департамента санитарно-эпидемиологического благополучия, организации экстренной медицинской помощи и экспертной деятельности Минздрава России;

Ковалев Андрей Валентинович — директор ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, главный внештатный специалист по судебно-медицинской экспертизе Минздрава России, профессор кафедры судебной медицины ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, доктор медицинских наук;

Кумирова Элла Вячеславовна — заведующая отделом нейроонкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заведующая кафедрой паллиативной педиатрии и лазерной медицины ФДПО ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, медицинский директор Благотворительного Фонда «Детский паллиатив», доктор медицинских наук;

Невзорова Диана Владимировна — главный врач ГКУЗ «Хоспис № 1 им. В.В.Миллионщиковой» Департамента здравоохранения города Москвы, главный внештатный специалист по паллиативной помощи Минздрава России, кандидат медицинских наук;

Франк Георгий Авраамович — заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки Российской Федерации;

Шигеев Сергей Владимирович — заведующий отделом специальных лабораторных исследований ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, доктор медицинских наук.

Рецензенты

Фетисов Вадим Анатольевич — заведующий научно-организационным отделом ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, доктор медицинских наук;

Калекин Роман Анатольевич — главный научный сотрудник ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, доктор фармацевтических наук.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	6
Показания к применению методических рекомендаций	14
Противопоказания к применению методических рекомендаций	15
Материально-техническое обеспечение методики	15
Описание методики	15
Боль, классификация и диагностика типов хронического/персистирующего болевого синдрома	16
Принципы терапии хронической/персистирующей боли при паллиативной помощи	19
Опиоиды и их метаболизм	21
Фармакологическое действие опиоидных анальгетиков	22
О риске летальности	32
Диагностическое значение содержания опиоидов в крови умерших	35
Номенклатура параметров токсичности опиоидов	42
Оценка результатов судебно-химического (химико-токсикологического) определения опиоидов	43
Результаты использования методики	46
Сочетанные и комбинированные интоксикации	51
Возможные осложнения методики и способы их устранения	56
Эффективность использования методики	56
Литература	57

ВВЕДЕНИЕ

Боль (*πόνος, algos*) — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения¹.

То есть, боль, как правило, нечто большее, чем чистое ощущение, связанное с существующим или возможным органическим повреждением, поскольку обычно сопровождается *эмоциональным* переживанием.

Болевой синдром является одним из основных, причиняющих страдания при злокачественных новообразованиях. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ), заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований будет увеличиваться, а число пациентов с хроническим/персистирующим болевым синдромом, обусловленным опухолевым процессом, будет расти.

На начальных стадиях опухолевого процесса 35–50% больных жалуются на боль, при прогрессировании опухолевого процесса их число увеличивается до 75%, а в терминальной стадии — до 95–100%. На сегодняшний день, число паллиативных (онкологических) больных, нуждающихся в обезболивающей терапии, составляет не менее 433 000 человек². В 90% случаев болевой синдром связан с опухолевым процессом и его лечением; 70% случаев болевого синдрома возникает из-за поражения костей и надкостницы, прорастания или сдавления нервных структур, обструкции протоков, сосудов и поражения слизистых оболочек; 20% случаев — при диагностических и лечебных процедурах, 10% случаев — при паранеопластических процессах, пролежнях, запорах и спазмах гладкомышечных органов³.

Ниже полагаем необходимым привести основные термины, состав опиия (компоненты), его виды, основные и «минорные» алкалоиды, структурные и брутто-формулы, молекулярные массы, систематические наименования морфина, кодеина и тебаина, механизм фармакологического действия опиоидов^{4,5}.

Опиаты, опиоиды, (opiates, opioids)

Термин «опиаты» объединяет вещества, извлекаемые из опиия, среди которых наиболее важными являются морфин, кодеин, папаверин, широко применяемые в качестве лекарственных средств, и тебаин, используемый в основном в медицинской промышленности для получения лекарств, а также синтезированные производные морфина, которые относят к «полусинте-

¹ Международная Ассоциация по изучению боли (IASP). International Association for the Study of Pain (IASP); 1992. Available at: <http://www.iasp-pain.org>. Accessed November 20, 2015.

² *Злокачественные новообразования в России в 2013 году. Заболеваемость и смертность*. Под ред. Каприва А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.; 2015.

³ Paice J.A., Bell R.F., Kalso E.A., Soyunnwo O.A. *Cancer Pain: from Molecules to Suffering*. IASP Press; 2010.

⁴ Веселовская Н.В., Коваленко А.Е. *Наркотики. Свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм: Пособие для работников наркологических больниц, наркодиспансеров, химио-токсикологических и судебно-химических лабораторий*. М.: Издательство Триада-Х; 2000.

⁵ Реестр лекарственных средств России. Доступно по: http://www.rlsnet.ru/fg_index_id_51.htm. Ссылка активна на 30.11.2015.

ческим опиатам», и среди которых наиболее известен за свои наркотические свойства героин.

Вещества, отличающиеся по своей структуре от структуры морфина, но действующие по сходному механизму (через «опиоидные» или, как их чаще называют, «опиатные» рецепторы) относят к «опиоидам».

Источником опия является опийный мак *Papaver somniferum*. Из всего количества выращиваемого опия только 25% используется для медицинских целей. Опий — натуральный продукт, который получают при надрезании незрелых головок мака. Млечный сок, вытекающий из надрезов, собирается вручную и высушивается на воздухе, образуя опийную смолу, или опий-сырец.

Опий — сложная смесь сахаров, белков, липидов, смол, восков, пигментов, воды и т.д. В его состав входят более 50 активных алкалоидов, составляющих 10–20% общей массы. Их относительные количества зависят от условий произрастания, климата, сорта, возраста растений и т.п. Основным алкалоидом опия, ответственным за его наркотические свойства, является морфин. Носкапин (наркотин) и папаверин не обладают наркотической активностью. Среди опийных алкалоидов тебаин наиболее удален от морфина по своему фармакологическому действию, он обладает в основном судорожными, а не наркотическими свойствами (табл. 1, 2).

Таблица 1

Состав индийского опия

Компоненты	Содержание, %
Морфин	9,7
Другие алкалоиды	13,3
Жиры	21
Белки и углеводы	15
Меконная кислота	11
Молочная и серосодержащие кислоты	8
Вода	14
Неустановленные компоненты	8

Таблица 2

Основные алкалоиды опия

Алкалоиды	Содержание, %
Морфин	4-21 (42)
Кодсин	0,7-3 (12)
Носкапин (наркотин)	2-8 (21)
Тебаин	0,2-1 (6,5)
Папаверин	0,5-1,3 (18)

Примечание: В скобках приведено относительное содержание алкалоидов (%).

Кроме основных, в опиум содержатся «минорные» алкалоиды, называемые так из-за их незначительного содержания. Среди них наиболее известны нарцеин (0,2%), неопин, протопин, порфироксин, криптопин, псевдоморфин, лауданозин.

Характеристическими компонентами опиума являются меконовая кислота, содержание которой может достигать до 15%, и лактон меконин, не обладающий психоактивными свойствами, который может также образоваться вместе с гидрокотарнином при восстановлении наркотина.

Виды опиума:

- опиум сырец — в свежем виде — липкая, смолоподобная пластичная масса, темно-коричневого цвета, с характерным лакричным запахом;
- обработанный (экстракционный) опиум — продукт, получаемый из опиума-сырца путем различной обработки, обычно водной экстракцией, с последующим фильтрованием и выпариванием воды;
- медицинский опиум — тонкий порошок светло-коричневого цвета с содержанием морфина 9,5–10,5%; включает добавки «разбавителей» (лактозу, крахмал и другие компоненты), имеет характерный запах опиума;
- пантопон (омнопон) — светло-коричневый порошок легко растворимый в воде, содержит 48–50% морфина.

Ниже приведены систематические наименования (международная номенклатура ИУПАС), структурные и брутто-формулы, молекулярные массы морфина, кодеина и тебаина (рис. 1).

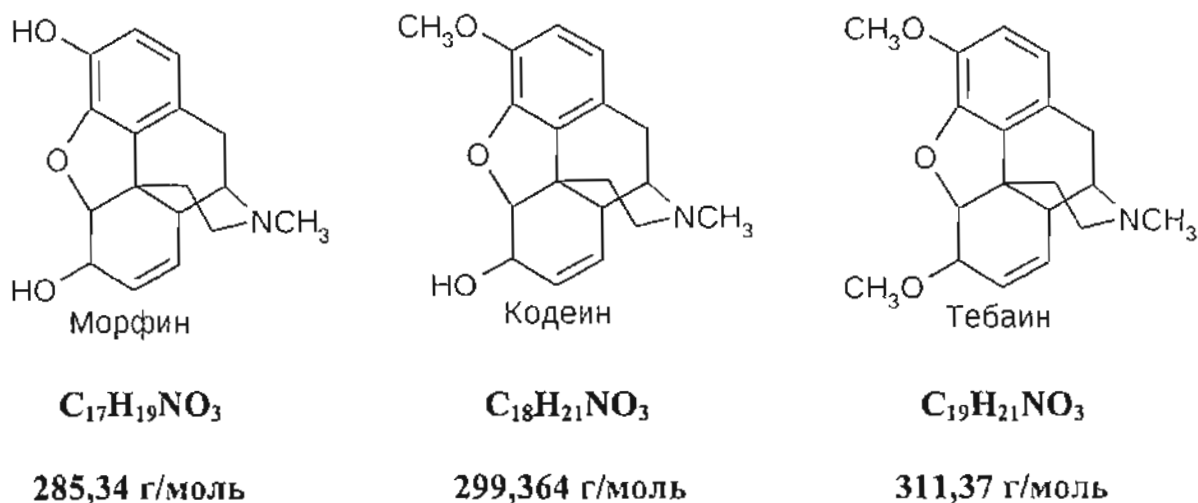


Рис. 1. Структурные и брутто-формулы, молекулярные массы, систематические наименования морфина, кодеина и тебаина:

морфин — (5 α ,6 α)-дидегидро-4,5-эпокси-17-метилморфинан-3,6-диол;

кодеин — (5- α , 6- α)-7,8-дидегидро-4,5-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6-ол (в виде гидрохлорида или фосфата);

тебаин — 3,6-диметокси-N-метил-4,5-эпоксиморфинадиен-6,8.

Фармакологическая группа «Опиоиды, их аналоги и антагонисты»

К данной группе относятся *наркотические* анальгетики, обладающие выраженной способностью ослаблять или устранять чувство боли.

Анальгезирующую активность проявляют вещества, имеющие различное химическое строение, и реализуется она различными механизмами. Современные анальгетики делят на две основные группы: *наркотические* и *ненаркотические*. Наркотические анальгетики, оказывая, как правило, сильное обезболивающее действие, вызывают побочные эффекты, основным из которых является развитие пристрастия — наркомании. Ненаркотические анальгетики действуют менее сильно, чем наркотические, но не вызывают лекарственной зависимости — наркомании.

Для опиоидов характерна сильная анальгезирующая активность, обеспечивающая возможность их применения в качестве высокоэффективных болеутоляющих средств в разных областях медицины, в том числе и при заболеваниях, сопровождающихся выраженным болевым синдромом (злокачественные новообразования, инфаркт миокарда и др.). Оказывая особое влияние на ЦНС, опиоиды вызывают эйфорию, изменение эмоциональной окраски боли и реакции на нее. Наиболее существенным их недостатком является опасность развития психической и физической зависимости — наркомании.

К этой группе анальгетиков относят природные алкалоиды (морфин, кодеин) и синтетические соединения (тримеперидин, фентанил, трамадол, налбуфин и др.). Большинство синтетических препаратов получено по принципу модификации молекулы морфина с сохранением элементов его структуры или ее упрощением. Путем химической модификации молекулы морфина получены также вещества, являющиеся его антагонистами (наллоксон, налтрексон).

По выраженности анальгетического действия и побочным эффектам препараты различаются между собой, что связано с особенностями их химической структуры и физико-химическими свойствами и, соответственно, со взаимодействием с рецепторами, вовлеченными в осуществление их фармакологических эффектов.

В понимании нейрхимических механизмов действия опиоидов большую роль сыграло открытие в 70-х годах прошлого столетия специфических опиатных рецепторов и их эндогенных пептидных лигандов — энкефалинов и эндорфинов. Опиатные рецепторы сконцентрированы в основном в ЦНС, но содержатся также в периферических органах и тканях. В мозге опиатные рецепторы находятся в структурах, имеющих непосредственное отношение к передаче и кодированию болевых сигналов. В зависимости от чувствительности к разным лигандам среди опиатных рецепторов выделяют следующие субпопуляции: 1 — μ (мю), 2 — κ (каппа), 3 — δ (дельта), 4 — σ (сигма), 5 — ϵ (эпсилон), имеющие различную функциональную значимость.

По характеру взаимодействия с опиатными рецепторами все опиоидергические препараты подразделяются на 4 группы:

- агонисты (активируют все типы рецепторов) — морфин, тримеперидин, трамадол, фентанил и др.;
- частичные агонисты (активируют преимущественно μ -опиатные рецепторы) — бупренорфин;
- агонисты-антагонисты (активируют κ - и σ -, блокируют μ - и δ -опиатные рецепторы) — пентазоцин, налорфин (блокирует преимущественно μ -опиатные рецепторы и в качестве анальгетика не применяется);
- антагонисты (блокируют все типы опиатных рецепторов) — налоксон, налтрексон.

В механизме действия опиоидов играет роль их угнетающее влияние на таламические центры болевой чувствительности, проводящие болевые импульсы к коре головного мозга.

В медицинской практике применяется ряд опиоидов. В дополнение к морфину созданы его пролонгированные лекарственные формы. Получено также значительное количество синтетических высокоактивных анальгетиков этой группы (тримеперидин, фентанил, бупренорфин, буторфанол и др.), которые обладают высокой анальгетической активностью с разной степенью «наркоманического потенциала» (способностью вызывать болезненное пристрастие).

При отравлении или передозировке наркотическими анальгетиками используют антагонисты, блокирующие все типы опиоидных рецепторов (налоксон и налтрексон).

Подгруппы опиоидных анальгетиков:

- Опиоидные ненаркотические анальгетики.
 - Опиоидные ненаркотические анальгетики в комбинациях.
- Опиоидные наркотические анальгетики.
 - Опиоидные наркотические анальгетики в комбинациях.

Термином «опиоиды» будем пользоваться и мы, так как в представленных Методических рекомендациях речь будет идти об опиоидах — синтетических веществах (лекарственных средствах), употребляемых с терапевтической целью.

В настоящее время в Российской Федерации морфин, бупренорфин, дигидрокодеин, тримеперидин, фентанил и некоторые другие опиоиды отнесены к разрешенным лекарственным средствам, используемым при наличии медицинских показаний, в соответствии со Списком II «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 30.06.1998 № 681⁶. Героин и опий запрещены к производству, распространению и употреблению на всей территории Российской Федерации (Список I Перечня). Российское законодательство преду-

⁶ Постановление Правительства Российской Федерации от 30.06.1998 № 681 (ред. от 12.10.2015) «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».

смачивает уголовную ответственность за незаконные действия с наркотическими средствами.

По данным годовых отчетов региональных бюро судебно-медицинской экспертизы (форма статистической отчетности № 42) за последние 10 лет количество случаев острых смертельных отравлений наркотическими веществами, в основном опиатами (опиоидами), неуклонно растет. В этих случаях речь идет об отравлениях людей, которые применяли опиоиды не с лечебными целями – так называемое «немедицинское» употребление опиоидов.

По отчетным статистическим данным число смертельных исходов от отравлений наркотическими веществами неуклонно увеличивается: в 2003 году оно составляло 3 943 случая, в 2004 — 6 365, в 2005 — 8 151, в 2006 — 9 354, в 2007 — 8 168, в 2008 — 7 839, в 2009 — 7 120, в 2010 — 7 192, в 2011 — 6 114, в 2012 — 7 408, в 2013 — 8 132, в 2014 — 8 189 (рис. 2). При этом наибольшая смертность среди населения отмечается в молодом возрасте — от 17 до 23 лет (до 40%).

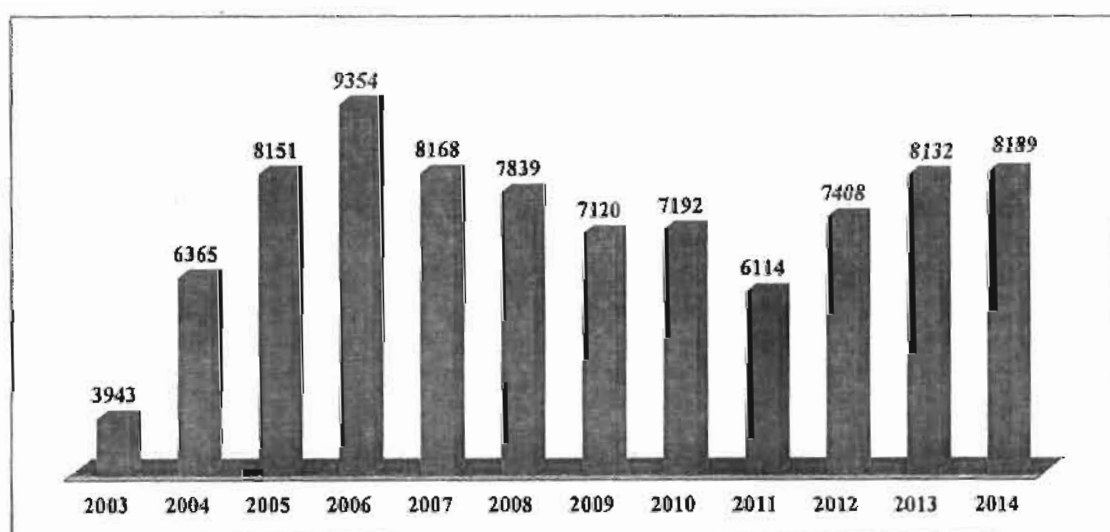


Рис. 2. Динамика числа смертельных отравлений наркотическими веществами в Российской Федерации за период 2003-2014 гг. (по данным формы № 42).

В Москве и Московской области за период 2003-2014 гг. от острых отравлений наркотическими веществами погибло 10 137 и 12 336 человек, соответственно, а динамика имела тенденцию к росту до 2013 года, с незначительным снижением числа погибших в 2014 году. Сходная тенденция наблюдалась в ряде других субъектов Российской Федерации (рис. 3, табл. 3). Среди смертельных отравлений преобладали опиаты (опиоиды) – от 82% до 99% (в Ленинградской области в 2014 году – 25%).

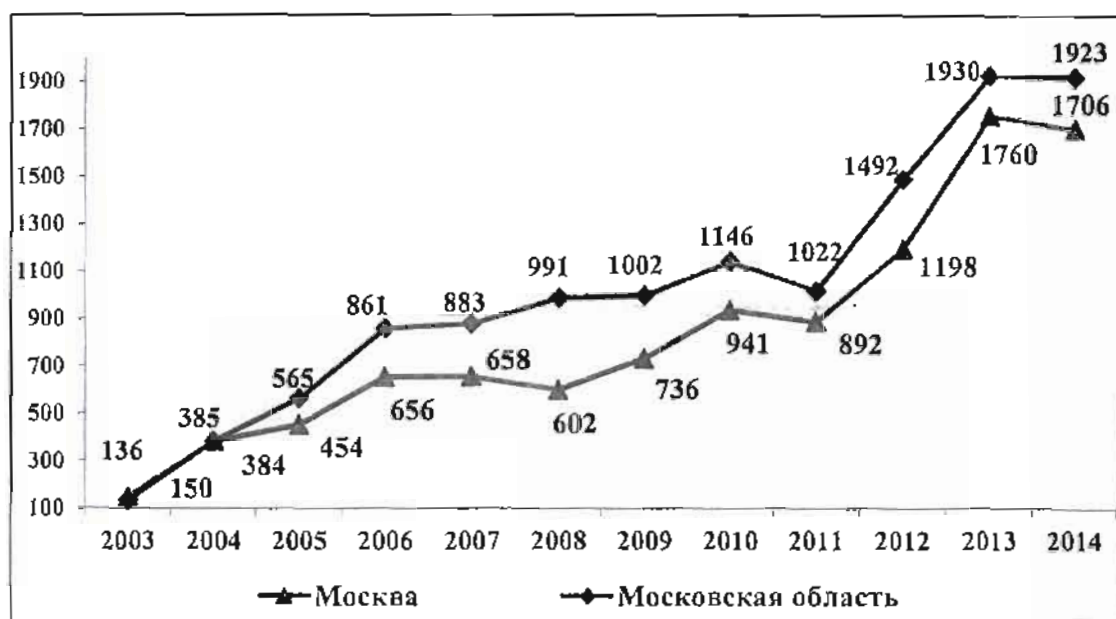


Рис. 3. Динамика числа смертельных отравлений наркотическими веществами в Москве и Московской области за период 2003-2014 гг. (по данным формы № 42).

Таблица 3

Структура и динамика смертельных отравлений наркотическими веществами за период 2003-2014 гг. в регионах, в которых их число превысило 100 случаев в год (по данным формы № 42)

ГСМЭУ	2012	2013	2014 год				
			Всего	Опиаты	Каннабиноиды	Коккаин	Прочие
Московская область	1492	1930	1923↓	1776	21	3	123
г. Москва	1198	1760	1706↓	1567	1	1	137
г. Санкт-Петербург	556	690	785↑	756	0	2	27
Самарская обл.	222	343	301↓	298	1	0	2
Кемеровская обл. (г. Кемерово)	438	287	309↑	299	0	0	10
Ленинградская область	215	222	208↓	54	0	0	154
Кемеровская обл. (г. Новокузнецк)	221	187	139↓	138	0	0	1
Челябинская область	321	158	164↑	134	0	0	30
Красноярский край	238	148	106↓	95	1	0	10

Все это подчеркивает актуальность изучения рассматриваемой тематики, направленного, прежде всего на то, чтобы ответить на главный, совсем не риторический вопрос, возникающий при исследовании тел умерших, в тканях и органах которых были обнаружены опиоиды или их метаболиты, а

именно: «Что явилось причиной смерти — то ли это острая наркотическая интоксикация, то ли соматическое осложнение хронической наркотической интоксикации, или что-то «еще» на фоне приема опиоидных анальгетиков?». Ответ на этот вопрос зависит от того, как мы интерпретируем результаты положительного определения опиоидов в крови, моче и внутренних органах умершего.

Недостаточная осведомленность в этих вопросах судебно-медицинских экспертов и ряда врачей-специалистов других специальностей ставит их в «интересное положение», иницируя шаблонный и трафаретный ход мыслей: если при судебно-химическом (химико-токсикологическом) исследовании обнаружены основные алкалоиды и метаболиты опиоидов — значит, человек погиб от отравления ими. При таком подходе совершается не только методологическая, но и распространенная логическая ошибка в индуктивных выводах, называемая ошибкой заключения по формуле «после этого, стало быть, по причине этого» («*post hoc, ergo propter hoc*»). Но не следует забывать и про «*post hoc non est propter hoc*» («после этого — не значит вследствие этого») и смешивать причинную связь с простой последовательностью событий во времени. Хуже того, зачастую элементарная «недообследованность» случая не позволяет объективизировать картину наступления смерти и с научных позиций объективно обосновать ее причину. Проблема интерпретации результатов судебно-химических (химико-токсикологических) исследований наиболее остро стоит при анализе случаев смерти лиц, получавших паллиативную медицинскую помощь, направленную на купирование хронического/персистирующего болевого синдрома, сопровождавшуюся назначением и приемом опиоидных анальгетиков.

Комментарий. В настоящее время в повседневной экспертной практике используются сведения из ряда литературных источников, которые не позволяют однозначно интерпретировать полученные химико-токсикологические данные, внося сумятицу в процесс посмертной судебно-медицинской диагностики отравлений опиоидами. Наиболее часто ссылаются на следующие источники:

1. Никитин П.В. *Судебно-медицинская оценка концентраций токсикантов в организме человека (опыт обобщения литературных данных)*. Кемерово; 1989. Автор, не используя собственные данные, приводит ссылку на статью А.Н.Крыловой⁷, которая в своем литературном обзоре ссылается на единственную публикацию зарубежных авторов 1974 года⁸, предлагающих в качестве минимального содержания морфина в крови при смертельных отравлениях концентрацию 0,02 мг% [0,2 мкг/мл]. П.В.Никитин же трактует эту концентрацию как летальную, что не соответствует терминологической сути. Текст оригинальной статьи, кроме ее выходных данных, к сожалению, отсутствует в базе данных MEDLINE/PubMed.

2. Фартушный А.Ф. *Смертельные дозы и концентрации некоторых лекарственных веществ в биологических объектах. Судебно-медицинская экспертиза*. 1999;5:16-19. Автор использует не собственные данные, а приводит ссылку на некую публикацию зарубежных авторов 1976 года⁹, предлагая следующий диапазон концентраций морфина в крови: терапевтическая — 0,01–0,05 мг% [0,1–0,5 мкг/мл]; токсическая — 0,1 мг% [1,0 мкг/мл]; смертельная — 0,1–0,5 мг% [1,0–5,0 мкг/мл]. Здесь еще более запутанная история: предположительно, автор при написании

⁷ Крылова А.Н. Аналитическая и судебно-медицинская оценка ядов при судебно-химических исследованиях биологических объектов. *Судебно-медицинская экспертиза*. 1987;1:41.

⁸ Felby S., Christensen H., Lund A. Morphine Concentrations in Blood and Organs in Cases of Fatal Poisoning. *Journal of Forensic Sciences*. 1974;3(1):77-81.

⁹ «Griffon H., Lebreton R. — *Annals of Medicine Legal*, 1976. — P. 26, 45».

ссылки допустил какую-то неточность — статьи этих авторов с такими выходными данными просто не существует. Более того, если взять список периодических изданий, индексированных для интернет-пользователей (List of Serials Indexed for Online Users), опубликованный в 2014 году Национальным институтом здоровья США (содержит 14 772 названия когда-либо выходившей периодики), то оказывается, что журнал с таким названием «Annales de Medicine Legale, Criminology, Police Scientifique et Toxicology» (в сноске дано его сокращенное название) выходил только в 1921–1967 гг., соответственно, с 1968 г. — выходил уже под другим названием. И еще, указанные «автором ссылки» авторы публиковались только до конца 60-х годов прошлого столетия и, судя по списку опубликованных ими печатных работ, никогда не занимались опиоидами.

3. Международная ассоциация судебных токсикологов (TIAFT)¹⁰ предлагает следующие интервалы концентрации морфина в крови [мг/л = мкг/мл]: терапевтическая — 0,01–0,12; токсическая — 0,15–0,5; летальная — 0,05–4. Указанные значения не только «перекрывают» друг друга, но и были определены в плазме крови живых людей, а не в посмертной цельной крови. В преамбуле к обзору TIAFT всю «ответственность за правильность использования» этих данных возлагает на самих пользователей (исследователей).

Руководствуясь просто здравым смыслом, полагаем, что нет никаких резонных оснований использовать в практической экспертной работе данные почти 40-летней давности, а также данные пусть даже и более современные, но не адаптированные к условиям экспертизы трупа в случаях смерти пациентов, получавших паллиативную помощь.

В настоящее время для экспертной практики наиболее аргументированной интерпретацией судебно-химических (химико-токсикологических) данных при посмертной диагностике острых интоксикаций опиоидами являются результаты исследования, в котором с позиций доказательной медицины проведена токсикометрическая оценка тяжести химической травмы с установлением параметров токсичности опиоидов¹¹.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Данные Методические рекомендации разработаны для посмертной судебно-медицинской диагностики острых отравлений опиоидами и научно-обоснованной интерпретации результатов посмертных судебно-химических (химико-токсикологических) исследований у паллиативных пациентов с хроническим/персистирующим болевым синдромом, купировавшимся опиоидными анальгетиками.

Медицинские организации, научные и образовательные учреждения Российской Федерации, в которых рекомендуется осуществлять реализацию данных Методических рекомендаций, — государственные судебно-медицинские экспертные учреждения, специализированные кафедры образовательных учреждений высшего и дополнительного профессионального образования.

¹⁰ Uges Donald R.A. TIAFT Reference Blood Level List of Therapeutic and Toxic Substances (last updated 2004). Available at: www.tiaft.org/tmembers/ttvidx.html. Accessed October 6, 2006.

¹¹ Шигеев В.Б., Шигеев С.В. Судебно-медицинская оценка параметров токсичности опиатов: Методические рекомендации. М: ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России; 2015.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Абсолютные противопоказания: гниение или сапонификация, или минерализация, или скелетирование трупа.

Относительные противопоказания: отсутствие соответствующего стандарта оснащения, предусмотренного «Порядком организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации», утвержденным приказом Минздравсоцразвития России от 10.08.2010 № 346н¹².

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДИКИ

Предлагаемые Методические рекомендации требуют наличия стандарта оснащения, предусмотренного «Порядком организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации», утвержденным приказом Минздравсоцразвития России от 10.08.2010 № 346н.

ОПИСАНИЕ МЕТОДИКИ

При подготовке Методических рекомендаций использовали результаты собственных судебно-медицинских исследований 425 случаев отравлений опиоидами. В 352 случаях неблагоприятное течение отравлений закончилось летально (227 погибли на догоспитальном этапе, 125 — на госпитальном), в 73 — течение отравлений закончилось выздоровлением. Во всех случаях отравление опиоидами было подтверждено материалами дела, клинической картиной, прижизненным и посмертным количественным обнаружением опиоидов в крови и моче.

Во всех случаях определяли общий морфин методами газовой хроматографии–масс-спектрометрии (ГХ–МС) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). При изложении материала мы выражали концентрацию токсичных веществ в международной системе единиц измерения СИ — мкг/мл [$0,1 \text{ мг}\% = 1 \text{ мкг/мл} = 1 \text{ мг/л} = 0,001 \text{ нг/мл}$].

При проведении такого вида судебно-медицинских экспертиз (исследований), судебно-медицинский эксперт должен руководствоваться «Порядком организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации», утвержденным приказом Минздравсоцразвития России от 10.08.2010 № 346н.

¹² Приказ Минздравсоцразвития России от 12.05.2010 № 346н «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации».

Боль, классификация и диагностика хронического/персистирующего болевого синдрома

Боль — это психофизиологическая реакция организма, возникающая при сильном раздражении чувствительных нервных окончаний, заложенных в органах и тканях. Это самая старая в эволюционном отношении защитная реакция организма. Она сигнализирует о неблагополучии и вызывает ответную реакцию организма, направленную на устранение причины боли.

Виды боли

Различают эпикритическую и протопатическую боль (болевою чувствительность):

- эпикритическая («быстрая», «первая», «предупредительная») боль возникает в результате воздействия раздражителей малой и средней силы;
- протопатическая («медленная», «тягостная», «древняя») боль возникает под действием сильных, «разрушительных», «масштабных» раздражителей.

Классификация боли

По локализации:

- соматическая поверхностная (в случае повреждения кожных покровов);
- соматическая глубокая (при повреждении костно-мышечной системы);
- висцеральная (при повреждении внутренних органов).

По месту повреждения структур нервной системы:

- боль, возникающую при повреждении периферических нервов, называют нейропатической болью, а при повреждении структур центральной нервной системы — центральной болью;

При несовпадении боли с местом повреждения выделяют:

- проецируемую боль (например, при сдавлении спинномозговых корешков боль проецируется в иннервируемые ими области тела);
- отраженную боль (возникает вследствие повреждения внутренних органов и локализуется в отдаленных поверхностных участках тела; иными словами, по отношению к кожной поверхности боль отражается на соответствующем дерматоме, например, в виде зон Захарьина-Геда).

По временным характеристикам:

- острая боль — это новая, недавняя боль, неразрывно связанная с вызвавшим ее повреждением, как правило, является симптомом какого-либо заболевания, исчезает при устранении повреждения;
- хроническая/персистирующая боль часто приобретает статус самостоятельной *болезни*, продолжается длительный период времени даже после устранения причины, вызвавшей острую боль; персистирующая боль не связана со сроком (длительностью) болевого синдрома, а связана с хроническим патологическим процессом.

Виды хронической/персистирующей боли

Различают соматогенные боли, которые можно объяснить действием физиологических механизмов, и психогенные, которые более объяснимы в

психологических терминах.

Ноцицептивная боль, как полагают, возникает при активации специфических болевых волокон — соматических или висцеральных. При вовлечении в процесс соматических нервов боль обычно имеет ноющий или давящий характер (например, в большинстве случаев злокачественных новообразований).

Нейропатическая боль обусловлена повреждением нервной ткани. Такого рода хроническая боль может быть связана с изменением функции эфферентного звена симпатической нервной системы (симпатически опосредованная боль) или же с первичным повреждением либо периферических нервов (например, при компрессии нерва или образовании невромы), либо центральной нервной системы (деафферентационные боли) (табл. 4).

Таблица 4

Патофизиологическая классификация «онкологической» боли

Тип боли	Характеристика	Пример
Ноцицептивная соматическая	Боль локализованная, имеет четкие границы; постоянная или приступообразная, ноющая, пульсирующая, грызущая	Боль при злокачественных новообразованиях мягких тканей, метастатическом поражении костей, вращении опухолей
Ноцицептивная висцеральная	Боль плохо локализованная, не имеет четких границ, разлитая; постоянная, ноющая, давящая, схваткообразная, спастическая; часто сопровождается тошнотой	Боль при опухолях поджелудочной железы, желудка, при гепатомегалии, при асците
Нейропатическая	Боль внезапная, стреляющая, подобная электрическому разряду, жгучая, колющая, с ощущением жара и/или онемения	Компрессия корешков, нервных сплетений или их ветвей

Характеристики боли обычно следующие — острая, жгучая, «как удар электротоком», пронзающая насквозь, жалящая, леденящая, сопровождающаяся неврологической симптоматикой сенсорного дефицита (онемения) и усиления/возникновения болевых ощущений на неболевые стимулы (прикосновение, холод, тепло), проявляющейся как дизэстезия, аллодиния и др.

Прорывная боль

Боль при онкологических заболеваниях имеет непостоянную интенсивность в течение суток. Даже у больных, которые получают пролонгированные опиоидные анальгетики, эпизодически (до 4–5 раз в сутки) возникают внезапные острые приступы боли (от умеренных до нестерпимых по интенсивности) продолжительностью от нескольких минут до 2 и более часов. Эти приступы прорывных болей могут быть 3-х видов: ситуационно обусловленная боль, которая вызвана естественными физиологическими причинами (опорожнение мочевого пузыря или кишечника, ходьба, кашель); спонтанная боль, которая непредсказуема, возникает неожиданно без определенной при-

чины, которую невозможно предвидеть; боль в результате окончания действия дозы основного анальгетика, возникает также при нарастании толерантности к препарату.

Диагностика болевого синдрома

Для диагностики болевого синдрома у онкологических пациентов из этических соображений принято применять только неинвазивные методы. Вначале необходимо изучить анамнез боли — давность, интенсивность, локализацию, тип, факторы, усиливающие или уменьшающие боль; время возникновения боли в течение дня, применявшиеся ранее анальгетики и их дозы, их эффективность. В дальнейшем следует провести клинический осмотр пациента с целью оценки характера и распространенности онкологического процесса, изучить физический, неврологический и психический статус пациента. Необходимо ознакомиться с данными проведенных ранее клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, что важно для выбора наиболее безопасного для данного пациента комплекса анальгетиков и адъювантных средств — АД, ЧСС, ЧДД, ЭКГ, УЗИ, конвенциональная рентгенография, МСКТ, МРТ, ПЭТ-КТ, сцинтиграфия, общий клинический и биохимический анализ крови, мочи и др.

Оценку интенсивности хронического болевого синдрома проводят с помощью Шкалы вербальных (словесных) оценок, Визуально-аналоговой шкалы, Болевых опросников (McGill Pain Questionnaire и др.). Наиболее простой и удобной для клинического применения является 5-балльная Шкала вербальных (словесных) оценок, которая заполняется врачом со слов пациента: 0 баллов — боли нет, 1 балл — слабая боль, 2 балла — боль умеренная, 3 балла — боль сильная, 4 балла — нестерпимая, самая сильная боль (табл. 5).

Имеются и другие шкалы для оценки интенсивности боли у детей: Шкала оценки лица, движений ног, активности, плача, спокойствия (FLACC Scale), Шкала тактильной и визуальной оценки боли (TVP Scale), Физиогномическая шкала (Face Scale), Шкала оценки рук (Hand Scale), Инструмент оценки боли Эланда (Eland Body Tool).

Таблица 5

Критерии интенсивности боли в зависимости от симптомов

Интенсивность болевого синдрома	Визуально- аналоговая шкала	Проявление боли, симптомы
Боли нет	0	Жалоб нет
I степень — слабая боль	до 40%	Больной спокойно сообщает о своей боли, которая хорошо купируется на 4–6 часов парацетамолом, анальгином или средними дозами НПВП, ночной сон из-за боли не нарушен
II степень — умеренная боль	40-70%	Парацетамол, анальгин или средние дозы НПВП малоэффективны (действуют не более 1–3 часов), ночной сон нарушен приступами боли

III ступень — сильная боль	более 70%	Трамадол в комбинации с парацетамолом или анальгином или НПВП малозффективен, боль вызывает страдание у пациента при воспоминании о ней, нарушает его ночной сон
IV ступень — нестерпимая боль	100%	Больной на момент осмотра мечется, стонет, страдает от сильнейшей боли, принимает вынужденное положение

При любом виде боли врач стремится понять причину и лечить ее, если это возможно.

Принципы терапии хронической/персистирующей боли при паллиативной помощи

Лекарственная терапия опиоидными препаратами является основным методом лечения боли в онкологии. Она проводится в соответствии с пятью принципами, провозглашенными ВОЗ в 1996 году:

1. «Через рот» — следует исключить все инъекционные формы анальгетиков, проводить терапию с использованием неинвазивных лекарственных форм (таблетки, капсулы, сиропы, трансдермальные терапевтические системы, ректальные формы препаратов и проч.).

2. «По часам» — анальгетики следует назначать регулярно по схеме, в соответствии с длительностью эффекта препарата, не дожидаясь развития сильной боли, исключая возможность «прорывов» боли.

3. «По восходящей» — подбор препаратов для обезболивания осуществляется неопиоидными анальгетиками при слабой боли, «мягкими» опиоидами при умеренной боли и «сильными» опиоидными анальгетиками при сильной боли, по мере нарастания интенсивности боли, и в соответствии с «лестницей обезболивания» ВОЗ (рис. 4).

4. «Индивидуальный подход» — предполагает необходимость «индивидуального» подбора анальгетика и основан на селективном выборе наиболее эффективного анальгетика в нужной дозе с наименьшими побочными эффектами для каждого конкретного пациента с учетом особенностей его физического состояния.

5. «С вниманием к деталям» — предполагает индивидуальный подход — учет особенностей и «деталей» каждого пациента, безусловно, назначение коанальгетиков и адьювантных средств¹³ по мере возникновения необходимости в них, проведение мониторинга за пациентом.

¹³ Адьювантные средства — препараты, усиливающие анальгетический эффект опиоидных анальгетиков. Их применение позволяет медленнее повышать дозы опиоидов, уменьшает побочные эффекты, способствует повышению качества жизни больных. К ним относятся антиконвульсанты, антидепрессанты, противосудорожные средства, спазмолитики, транквилизаторы, местные анестетики и др.



Рис. 4. «Лестница обезболивания» ВОЗ для взрослых.

У детей данная «лестница» с 2012 года стала ниже на одну ступень, так как прием кодеина у детей исключен из медицинской практики (бывшая средняя ступень в «лестнице») в силу его непредсказуемой фармакодинамики у ряда пациентов. Сейчас у детей на первой ступени рекомендуют применение ибупрофена и/или парацетамола, а на второй ступени — сразу морфина. Широко применяемые в России препараты трамадола, ВОЗ с 2012 года не рекомендует использовать, в связи с отсутствием международных больших рандомизированных исследований о безопасности трамадола у детей. Хотя если препарат зарегистрирован в стране для детской практики, то ответственность за его применение целиком лежит на враче.

Проведенные многочисленные научно-практические исследования показали, что обезболивание при помощи опиоидов имеет наивысшую эффективность (табл. 6).

В ежедневной практике врачей, проводящих терапию боли у онкологических пациентов в амбулаторных условиях, трехступенчатая схема позволяет им безопасно осуществлять контроль боли с использованием сильнодействующих препаратов на дому, постепенно повышая дозы и меняя анальгетики по мере ослабления их эффективности¹⁴.

Таблица 6

Анальгетики, рекомендованные ВОЗ для фармакотерапии боли у взрослых онкологических больных

Группы препаратов	Перечень препаратов, рекомендуемых ВОЗ
Неопиоидные анальгетики (I ступень)	парацетамол, индометацин, ибупрофен, диклофенак, кетопрофен
Слабые опиоиды (II ступень)	кодеин, дигидрокодеин, декстропропксифен, трамадол
Сильные опиоиды	морфин, гидроморфон, оксикодон, бупренорфин,

¹⁴ Обезболивание при раке и паллиативное лечение: Доклад комитета экспертов ВОЗ. Женева, 1992.

Исследовательский отдел Европейской Ассоциации паллиативной помощи (ЕАРС) в 2012 году провел научную оценку рекомендаций ВОЗ на основе современных методов доказательной медицины по системе GRADE и опубликовал свои Рекомендации под названием: «Использование опиоидных анальгетиков для обезболивания при злокачественных новообразованиях: доказательные рекомендации Европейской Ассоциации паллиативной помощи (ЕАРС)»¹⁵.

Опиоиды и их метаболизм

Превращения токсиканта в организме, начиная с момента поступления, — это процессы, протекающие во времени и с изменением его концентрации, которые можно разделить на три фазы. В первой фазе — фазе абсорбции или резорбции (всасывания) — токсикант из места введения (при всех путях введения) поступает в системный кровоток, концентрация его постоянно нарастает и достигает максимума. Во второй фазе (α -фаза) токсикант за счет кровотока распределяется по органам и тканям, концентрация его в плазме заметно снижается. В третьей фазе (β -фаза) осуществляется выведение токсиканта или его метаболитов из организма, снижается скорость уменьшения его концентрации в крови.

Здесь уместно разграничить понятия «элиминация» и «экскреция». Элиминация включает процессы, приводящие к снижению содержания чужеродного вещества в организме, то есть биотрансформацию, депонирование и экскрецию. Экскреция — выведение токсиканта и (или) его метаболитов из организма во внешнюю среду без дальнейшего изменения их химической структуры.

Биотрансформация (как один из этапов метаболизма) — это процесс превращения токсиканта в удобную для выведения из организма форму, в который вовлечено большое количество веществ, находящихся во взаимодействии друг с другом, и на течение которого влияет множество факторов. Различают две фазы биотрансформации: первая фаза — модификация молекулы токсиканта, создающая или освобождающая функциональные группы и осуществляемая различными ферментными системами; вторая фаза — конъюгация, или синтетические реакции токсикантов и (или) их метаболитов с эндогенными веществами (глюкуроновая, серная кислоты и др.), в результате которых образуются конъюгаты — соединения, которые быстрее элиминируют из организма и менее токсичны.

¹⁵ Caraceni A., Hanks G., Kaasa S. et al. Use of Opioid Analgesics in the Treatment of Cancer Pain: Evidence-based Recommendations from the EAPC. *Lancet Oncology*. 2012;13(2):e58-e68.

Фармакологическое действие опиоидных анальгетиков

Для целей обезболивающей терапии при хроническом персистирующем болевом синдроме у паллиативных больных, если не действуют препараты первой ступени, в особенности у детей, сразу должны назначаться сильные наркотические анальгетики: морфин (короткого и пролонгированного действия) в качестве первой линии терапии и диаморфин, гидроморфон (короткого и пролонгированного действия), фентанил (короткого и пролонгированного действия) во второй линии терапии.

В паллиативной медицине для обезболивания применяются в основном опиоиды—«полные агонисты» опиатных рецепторов (морфин, гидроморфон, кодеин, оксикодон, гидрокодон, фентанил). Они не имеют «потолочных» доз и не уменьшают (или не отменяют) эффекты других полных агонистов, примененных одновременно.

Опиоиды «смешанные агонисты—антагонисты» (пентазоцин, буторфанол, дезоцин, налбуфин) блокируют или нейтрализуют один тип опиатных рецепторов, одновременно активируя другой. Они противопоказаны для использования у больных, получающих опиоиды—агонисты, так как могут провоцировать синдром отмены и увеличивать боль, а наличие «потолочной» дозы лимитирует их эффект обезболивания. Существуют наркотические анальгетики, которые вовсе не назначаются в паллиативной медицине для ведения болевого синдрома (мепередин, пропоксифен, пентазоцин, буторфанол).

При выборе наркотических анальгетиков большую роль играет быстрота наступления и степень обезболивающего эффекта, а также его продолжительность. Препарат быстрого действия назначается для подбора обезболивающей дозы. Препарат пролонгированного действия — после того как суточная обезболивающая доза подобрана. При этом препарат быстрого действия может назначаться одновременно с пролонгированным для быстрого купирования внезапно возникающих болей.

«Золотым стандартом» является морфин быстрого действия, позволяющий «контролировать» боль в течение 4–6 часов.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано более 15 препаратов группы опиоидных анальгетиков, предназначенных для лечения хронической боли¹⁶ (табл. 7).

¹⁶ Государственный реестр лекарственных средств.

Доступно по: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=119873>. Ссылка активна на 30.11.2015.

Таблица 7

Зарегистрированные опиоидные анальгетики
в неинвазивных лекарственных формах

№ п/п	Международное непатентованное название/Состав	Торговое наименование	Лекарственная форма	Комментарий по использованию
1.	Бупренорфин	Транстек	ТТС ¹⁷	Планируется к применению*
2.	Дигидрокодеин	ДГК Континус	Таблетки пролонгированные, покрытые оболочкой	Не поставляется
3.	Морфина гидрохлорид	Морфина гидрохлорид	Таблетки	Отечественный препарат, в настоящее время не выпускается
4.	Бупренорфин /Налоксон	Бупраксон	Таблетки подъязычные	Отечественный препарат, планируется к использованию*
5.	Морфина сульфат	МСТ континус	Таблетки пролонгированные, покрытые оболочкой	Применяется широко
6.	Морфина сульфат	Морфина сульфат	Капсулы пролонгированные	Планируется к применению*
7.	Оксикодон /Налоксон	Таргин	Таблетки пролонгированные	Планируется к применению*
8.	Пропионилфенил-этоксизтилпиперидин	Просидол	Таблетки защечные	Применяется ограниченно
9.	Тапентадол	Палексия	Таблетки пролонгированные	Планируется к применению*
10.	Трамадола гидрохлорид	Трамадол, трамал и др.	Капсулы, таблетки пролонгированные	Применяется широко
11.	Трамадол /Парацетамол	Залдиар, Форсодол	Таблетки покрытые оболочкой	Применяется широко
12.	Тримеперидин	Промедол	Таблетки	Применяется ограниченно; (нейротоксичен)
13.	Фентанил	Дюрогезик Матрикс	ТТС	Применяется широко
14.	Фентанил	Фендивия	ТТС	Применяется широко

¹⁷ Трансдермальная терапевтическая система — дозированная мягкая лекарственная форма для наружного применения в форме пластырей или пленок, замедленно высвобождающая лекарственное средство.

15.	Фентанил	Фентадол Мат-рикс	ТТС	Не поставляется
16.	Фентанил	Фентадол Резервуар	ТТС	Не поставляется
17.	Фентанила цитрат	Луналдин	Таблетки подъязычные	Не поставляется

Примечание: * — препараты планируются к ввозу в Российскую Федерацию в 2016 году.

Кроме неинвазивных препаратов для лечения острых болевых синдромов (послеоперационная боль, боль при неотложных состояниях в клинике внутренних болезней, боль при механических травмах, ожогах и пр.) зарегистрированы и применяются инъекционные формы опиоидных анальгетиков (табл. 8).

Таблица 8

Зарегистрированные опиоидные анальгетики
в инъекционных лекарственных формах

№ п/п	Международное непатентованное название/Состав	Торговое наименование	Комментарий по использованию
1.	Бупренорфин	Бупранал	Применяется ограниченно
2.	Морфина гидрохлорид	Морфина Гидрохлорид	Применяется широко
3.	Морфина гидрохлорид, кодеин, тебаин, папаверина гидрохлорид, носкапин	Оmnopон	Применяется широко
4.	Трамадола гидрохлорид	Трамадол, Трамал	Применяется широко
5.	Тримеперидин	Промедол	Применяется широко
6.	Фентанил	Фентанил	Применяется ограниченно
7.	Налбуфин	Налбуфин	Применяется ограниченно
8.	Буторфанол тартрат	Буторфанол	Применяется ограниченно

Тебаин (Thebaine, син.: Параморфин) — алкалоид опия, обладает собственной «наркотической» активностью, по химической структуре имеет сходство с морфином, но производит скорее возбуждающее действие, чем тормозящее. Входит в состав оmnopона. Путем химического синтеза может быть превращен, также как и его активный метаболит орипавин, в медицинские препараты, обладающие наркотической анальгетической активностью (кодеин, гидрокодон, оксикодон, бупренорфин).

Также из тебаина синтезируется препарат «налоксон» — конкурентный антагонист опиоидных рецепторов, который устраняет центральное и периферическое действие опиоидов. Следует иметь в виду, что при употреблении в пищу продуктов, содержащих мак, в моче, наряду с морфином и кодеином, обнаруживают тебаин, что служит диагностическим признаком пищевого поступления этих наркотических средств в организм.

Трамадол (Tramadol, Tramadolium) — «мягкий» опиоидный анальгетик, наиболее слабый по эффективности и обладающий минимальным потенциалом риска развития пристрастия и зависимости.

Трамадол (капсулы, таблетки) применяется в разовой дозе от 50 мг (в 1 капсуле) до 100 и 200 мг в таблетках, таблетках длительного высвобождения (ретард) по 100, 150 и 200 мг, а также в свечах по 100 мг. У больных преклонного возраста возможно использование препарата в виде капель. Таблетки продленного действия наиболее предпочтительны для длительной терапии онкологической боли. Максимальная суточная доза — 400 мг.

Минимальная доза препарата содержится в комбинированных препаратах на основе трамадола (37,5 мг) и парацетамола (325 мг). Препарат назначается по 1–2 таблетки 2–4 раза в день. Эффективность 2–х таблеток этой комбинации сопоставима со 100 мг трамадола при меньших побочных эффектах. Максимальная суточная доза составляет 8 таблеток.

Трамадол — препарат сложного анальгетического действия. Он является слабым агонистом опиоидных μ -рецепторов, что обуславливает сухость во рту, тошноту, рвоту, метеоризм, боль в животе, повышенное потоотделение, головокружение, головную боль, слабость, повышенную утомляемость, заторможенность и др. Он блокирует обратный захват норадреналина и серотонина в нейрональных синапсах, в результате чего возможна парадоксальная стимуляция ЦНС — нервозность, агитация, тревожность, тремор, спазмы мышц, эйфория, эмоциональная лабильность, галлюцинации, нарушения координации и др.

Дигидрокодеин (Dihydrocodeine, син: ДГК Континус, ДНС Continus АТХ) — «мягкий» опиоидный анальгетик. Он применяется для терапии умеренной боли, обладает дополнительно противокашлевым действием. Применяются таблетки дигидрокодеина (ДГК) продленного действия (10–12 ч) в разовой дозе от 60 или 90 мг дважды в день, максимальная суточная доза — 240 мг.

Разовые анальгетические дозы подбираются индивидуально. Часто встречающееся побочное действие препаратов кодеина — запоры, требующие с самого начала терапии коррекции слабительными. Другие побочные эффекты аналогичны трамадолу.

При индивидуальной неэффективности или непереносимости трамадола или дигидрокодеина следует применять просидол или сильные опиоидные анальгетики (третьей ступени) в низких дозах.

Просидол (Prosidol, син.: Пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин) — отечественный синтетический опиоидный агонист. Хорошо всасывается через слизистую оболочку полости рта. Применяется в виде подъязычных (защечных) таблеток, по силе действия равноэффективен тримеперидину (промедолу).

Особенности фармакологического действия: имеет выраженное спазмолитическое, сосудорасширяющее и умеренное противокашлевое действие, не применяется при стоматите, гингивите и других заболеваниях полости рта. В первые дни приема препарата возможна ортостатическая гипотония, не назначается пациентами до 18 лет.

Форма выпуска: таблетки по 20 мг, которые применяют защечно или под язык. Начальная разовая доза 10–20 мг может быть повышена до 30–40 мг. Максимальная суточная доза — 240 мг. Эффект обезболивания начинается через 5–10 мин.

Метаболизируется в печени с образованием неактивных глюкуронизированных метаболитов. Выводится в основном почками, как в виде метаболитов, так и в активной форме.

Тампентадол (Tarpentadol, син.: Палексия) — мощный анальгетик, подобно трамадолу является агонистом μ -опиоидных рецепторов, в отличие от трамадола селективно ингибирует обратный захват норадреналина и непосредственно оказывает анальгетическое действие без участия фармакологически активных метаболитов. Эффективен при боли ноцицептивного, нейропатического и висцерального генеза. Показан при умеренной боли (в дозе до 200 мг) и сильной боли (в дозах более 200 мг). Выпускается в таблетках пролонгированного действия по 50 мг. Разовая доза — 50 мг, 100 мг; максимальная суточная доза — 500 мг. Рекомендуемая начальная доза — 50 мг, дважды в сутки, через каждые 12 часов (независимо от приема пищи) с постепенным повышением каждые 3 дня.

Средняя абсолютная биодоступность тампентадола после приема внутрь однократной дозы натощак в таблетках пролонгированного действия составляет 32%. Максимальные концентрации в плазме крови — от 3 до 6 ч после приема. Равновесная концентрация в плазме крови достигается на 2–е сутки после начала приема таблеток пролонгированного действия. Связывание с белками плазмы крови не превышает 20%.

Метаболизируется на 97% путем конъюгации с глюкуроновой кислотой. После приема внутрь примерно 70% дозы экскретируется с мочой с образованием неактивных метаболитов. Не является индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома P450.

Налоксон+Оксикодон (Naloxone+Oxycodone, син.: Таргин) — комбинированный препарат в таблетках пролонгированного действия. Содержит два опиоидных препарата: оксикодона гидрохлорид — агонист μ -опиоидных рецепторов и налоксон — антагонист опиоидных рецепторов.

Оксикодон после приема внутрь имеет высокую абсолютную биодоступность (87%), около 45% связывается с белками плазмы крови, оказывает выраженное анальгетическое действие, метаболизируется в кишечнике и печени с образованием активных метаболитов при участии системы цитохрома P450, которые выводятся почками и кишечником.

Налоксона гидрохлорид при приеме внутрь практически не всасывается (биодоступность — менее 3%), метаболизируется в печени, выводится почками. Благодаря локальному конкурентному воздействию на опиоидные рецепторы в кишечнике налоксон уменьшает выраженность нарушений функции кишечника, типичных при лечении опиоидами (тошнота, запоры).

Разовые дозы препарата налоксон+оксикодон: 2,5 мг+5 мг; 5 мг+10 мг; 10 мг+20 мг; 20 мг+40 мг. Таблетки пролонгированного действия (12 часов) можно принимать независимо от приема пищи, но с достаточным количеством жидкости. Таблетку следует проглатывать целиком, не разламывая и не разжевывая. Стандартная начальная доза для пациентов, ранее не принимавших опиоиды, составляет 5 мг+10 мг налоксона+оксикодона, соответственно, каждые 12 часов. Пациентам, которые принимали опиоиды ранее, могут потребоваться более высокие дозы — в зависимости от длительности предыдущей терапии. Доза препарата 2,5 мг+5 мг предназначена для подбора суточной дозы в начале лечения с учетом индивидуальной чувствительности пациента. Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 80 мг оксикодона гидрохлорида и 40 мг налоксона гидрохлорида.

Морфин (Morphinum, Morphine, син.: Морфий, Морфина гидрохлорид) извлекается из опия и реализуется в виде препаратов разной степени чистоты и содержания активного компонента. Известны различные виды морфина: морфин-сырец, морфин очищенный, морфин медицинский. Качество изменяется от очень высокого до очень низкого, в зависимости от применяемой технологии в конкретной лаборатории.

Основные пути метаболизма морфина — конъюгирование в печени и в меньшей степени в стенках кишечника с глюкуроновой и серной кислотами с образованием морфин-3- и морфин-6-глюкуронидов (далее — М3Г, М6Г), а также 3-сульфатных конъюгатов.

Основной метаболит морфина (М3Г) является фармакологически неактивной формой его выведения. Напротив, М6Г фармакологически активен и превышает анальгетическую активность морфина в 4 раза. Эти метаболиты имеют различный период полувыведения («полужизни») в плазме: $T_{1/2}$ для М3Г составляет 16,8 часов, а для М6Г — 6,0 часов, что отражает различие в

скорости элиминирования. Соотношение свободного и связанного, или общего, морфина (МЗГ+МБГ) в крови спустя 1–3 часа после приема изменяется от 1:20 до 1:28, при этом МЗГ образуется примерно в 7 раз больше, чем МБГ.

Период «полужизни»¹⁸ морфина в плазме крови $T_{1/2} = 2\text{--}3$ часа. Максимальная концентрация в плазме крови при внутривенном введении достигается за 2–15 минут, при внутримышечном — 7,5–20 минут, пероральном — 30–120 минут. Затем уровень морфина быстро снижается.

Морфина сульфат, таблетки продленного действия (МСТ–континус), **Морфина сульфат**, капсулы продленного действия. Форма выпуска: таблетки продленного действия (МСТ–континус) и капсулы с микрогранулами замедленного высвобождения (морфина сульфат в капсулах) (эффективность — 12 часов) выпускаются по 10, 30, 60, 100 мг. Разовая доза — 10–100 мг и более, суточная — до 400 мг и более. Низкие дозы — 10–20 мг дважды в сутки применяют у пациентов с весом тела менее 50 кг. При непереносимости трамадола возможно применение 10–20 мг/сут морфина сульфата для терапии умеренной боли.

Особенности фармакологического действия: таблетки морфина сульфата продленного действия (МСТ–континус) нельзя делить, поскольку при этом вся доза препарата быстро поступает в системный кровоток и возможна передозировка. Морфина сульфат в капсулах можно растворять в жидкостях, смешивать с едой и употреблять через рот, а также вводить через зонд, в гастростому. Возможны гистаминоподобные реакции (крапивница, кожный зуд, бронхоспазм). Обладает умеренным противокашлевым действием. 25–30% принятого энтерально морфина сульфата попадает в системный кровоток, оставшаяся часть выводится с калом, из-за чего большинству пациентов одновременно необходимо назначать слабительные препараты (лактолоза, препараты сенны и др.).

Морфин не имеет «потолка» анальгетического действия, в отдельных случаях при длительном применении дозы могут возрастать в десятки раз относительно «стартовой».

Распределяется морфин в основном во внутренних органах — почках, печени, легких, селезенке и головном мозге. Процесс распределения протекает очень быстро — через 6 минут после внутривенного введения в системе циркуляции остается только 7% введенной дозы морфина. За 8 часов выводится с мочой 80% введенной дозы морфина, за сутки — 64–90%. Присутствие в моче только одного морфина или его конъюгата указывает на исполь-

¹⁸ Период полувыведения («полужизни») характеризует скорость выведения токсиканта — это время, за которое концентрация вещества в крови снижается наполовину. Например, у морфина это 2–3 часа. Следовательно, за это время удаляется 50% принятой дозы морфина, еще за 2–3 часа будет удалено 50% оставшегося количества и т.д., а за 5 периодов (10–15 часов) будет удалено почти 97% принятой дозы. Считается, что при нормальном функционировании почек и печени за 5 периодов полувыведения вещество удаляется из организма почти целиком.

зование чистого лекарственного препарата морфина или на злоупотребление героином одним или двумя днями ранее¹⁹.

Кодеин (Codeine, Codeinum, син.: 3-Метилморфин, Метилморфин, Кодеина фосфат) — алкалоид опия, не является метаболитом морфина, но может присутствовать в биопробах как сопутствующий опиный алкалоид²⁰. Обнаружение кодеина свидетельствует о его содержании в исходном принятом средстве или о приеме собственно кодеина как препарата. В последнем случае, уже морфин является его метаболитом (морфин является метаболитом не только кодеина, но также героина и фолкодина²¹).

Время «полужизни» кодеина $T_{1/2} = 2-4$ часа, «пиковые» концентрации всех метаболитов достигаются в интервале 1–2 часов, но в связи с различной скоростью их элиминирования вплоть до 24 часов после приема в плазме крови доминирует кодеин-6-глюкуронид (К6Г), затем МЗГ.

За сутки с мочой выводится 86% поступившей в организм дозы кодеина. Отношение концентраций кодеина и морфина (К/М) в моче представляет собой важный показатель, используемый для дифференциальной диагностики лекарственного приема кодеина от немедицинского употребления опиоидов.

В случае приема терапевтических доз кодеина, в интервале до 20 часов в моче определяется его метаболит норкодеин, при этом концентрация общего кодеина превышает концентрацию общего морфина ($K > M$), но далее она снижается и морфин становится основным метаболитом. В интервале 20–40 часов концентрация общего морфина выше, чем кодеина ($M > K$), а норкодеин не детектируется.

Кодеин можно исключить как источник морфина, если в моче отношение концентраций $K/M < 0,5$, а концентрация морфина в моче превышает 0,2 мкг/мл²².

Метаболические превращения кодеина протекают в основном в печени.

Градация концентрации кодеина в плазме крови (мг/л)²³:

- терапевтическая — 0,03–0,25;
- токсическая — 0,25–1,0;
- летальная — более 1,8.

Фентанил (Fentanyl), Phentanylum, син.: Фентанила цитрат, Сентонил, Фентанест, Сублимаз, Галдид, Лептанал и др.). Трансдермальная терапевти-

¹⁹ Еремин С.К., Изотов Б.Н., Весселовская Н.В. *Анализ наркотических средств*. М.: Издательство Мысль; 1993.

²⁰ Mitchell J.M., Paul B.D., Welch P., Cone E.J. Forensic Drug Testing for Opiates. II. Metabolism and Excretion Rate of Morphine in Humans after Morphine Administration. *Journal of Analytical Toxicology*. 1991;15(2):49–53.

²¹ Фолкодин — наркотический аналгетик противокашлевого типа действия, широко распространен в Европе, является ингредиентом Sorpholco. Внесен в Список I Перечня.

²² Lafolie P., Beck O., Lin Z., Albertioni F., Boreus L. Urine and Plasma Pharmacokinetics of Codeine in Healthy Volunteers: Implications for Drugs-of-abuse Testing. *Journal of Analytical Toxicology*. 1996;20(7):541–546.

²³ Schulz M., Iwersen-Bergmann S., Andresen H., Schmoldt A. Therapeutic and Toxic Blood Concentrations of Nearly 1,000 Drugs and Other Xenobiotics. *Critical Care*. 2012;16:136.

ческая система (ТТС) фентанила (матриксного типа) представляет собой полупрозрачный пластырь, в котором действующее вещество (фентанил) введено в проницаемую мембрану с адгезивным слоем. Такой вариант ТТС не содержит жидкой субстанции с опиоидом и позволяет полностью исключить возможность потери или неконтролируемой утечки опиоида из-за повреждения ТТС. Дозирование ТТС фентанила рассчитывается по скорости его всасывания и напрямую зависит от площади пластыря. При необходимости возможна аппликация нескольких пластырей. Доза фентанила может увеличиваться до достижения обезболивающего эффекта и не имеет «потолка» анальгетического действия.

Применяемые дозы — 12,5; 25, 50, 75 и 100 мкг/ч. Действие одного пластыря ТТС фентанила длится 72 часа. Доза 12,5 мкг/ч предназначена для терапии умеренной боли и, как правило, применяется при неонкологической боли.

Фентанил — самый сильный опиоидный анальгетик среди препаратов, предназначенных для терапии хронической боли.

Нельзя применять фентанил для лечения боли в ургентных состояниях, при повышенной температуре тела, при обильном потоотделении.

Бупренорфин (Buprenorphine, син.: Анфин, Бупранал, Норфин и др.). Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) бупренорфина (Транстек) представляет собой пластыри с содержанием бупренорфина 35, 52,5 и 70 мкг/ч. Начальная доза 35 мкг/ч эквивалентна 150–200 мг/сут трамадола, принятого внутрь. Максимальная доза — 140 мкг/ч. Начало обезболивающего действия ТТС наступает через 18–24 ч после аппликации. Длительность действия ТТС — 72 часа и более (до 4-х суток). Начальная доза ТТС бупренорфина (35 мкг/ч) применяются для терапии умеренной боли.

Препарат имеет высшую суточную дозу 3,2 мг/сут (или 140 мкг/ч), после которой развивается «потолковый» эффект анальгезии.

Метаболизируется в печени до активных метаболитов, выводится преимущественно с желчью (70%), через ЖКТ, 30% — почками.

Промедол (Promedolum, син: Тримеперидин, Тримеперидина гидрохлорид). Не предназначен для длительной терапии боли.

Промедол подвергается биотрансформации с образованием нейротоксичного N-деметилированного метаболита — нормеперидина, который стимулирует ЦНС (возможны тремор, подергивания мышц, гиперрефлексия, судороги). Метаболит имеет длительный период полураспада (15–20 часов), поэтому может наблюдаться кумулятивный эффект, что особенно часто возникает у онкологических больных.

Обезболивающий эффект промедола по сравнению с морфином меньше в 2–4 раза, при этом системное воздействие промедола на ЦНС подобно

истинным опиатам, но с более выраженными атропиноподобными свойствами.

Промедол, в противоположность морфину и другим опиоидам, не замедляет ритм сердца — напротив, благодаря своему структурному сходству с атропином он способен увеличивать частоту сердечных сокращений. При энтеральном применении эффективность промедола снижается в 2–3 раза, поэтому таблетки промедола не нашли широкого применения, их эффект сопоставим с эффектом трамадола. Промедол меньше, чем морфин, угнетает дыхательный центр, меньше возбуждает центр блуждающего нерва и рвотный центр. Оказывает умеренное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру внутренних органов и, вместе с тем, повышает тонус и усиливает сокращения мускулатуры матки. Ввиду кратковременности эффекта введенной внутримышечно дозы промедола (в среднем 4 часа) основным показанием к его применению является, прежде всего, острая боль (сильной и средней интенсивности) — послеоперационная боль, механические травмы, ожоги, болевые синдромы в клинике внутренних болезней (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда и др.).

Анальгетический потенциал лекарственных средств, используемых для купирования хронического/персистирующего болевого синдрома, представлен в табл. 9 (по отношению к морфину гидрохлориду, введенному парентерально; анальгетический эффект морфина принят за «1»²⁴).

Таблица 9

Анальгетический потенциал лекарственных средств,
используемых для купирования хронического болевого синдрома

№ п/п	Препарат	Анальгетический потенциал препарата	Форма выпуска
1.	Трамал	0,05-0,15	Капсулы, таблетки-ретард, свечи, ампулы
2.	Дигидрокодеин	0,2	Таблетки-ретард
3.	Просидол	0,3	Таблетки защечные
4.	Промедол парентеральный	0,4-0,5	Ампулы
5.	Морфина сульфат ретард	0,3	Таблетки-ретард
6.	Морфина гидрохлорид в/м	1,0	Ампулы
7.	Бупренорфин сублингвальный	30 (20-60)	Таблетки сублингвальные
8.	Бупренорфин парентеральный	30 (20-60)	Ампулы
9.	Бупренорфин ТТС, мкг/ч	30-50	Пластырь
10.	Фентанил ТТС, мкг/ч	100 (100-300)	Пластырь

²⁴ Freye E. Klinische Indikationsbereiche der Opioid Agonisten, Agonisten-antagonisten and der Reinch Antagonisten. *Schmerz*. 1986;2:44–45.

Судебно-медицинская экспертиза острых смертельных отравлений опиоидами в значительной мере основывается на судебно-химических (химико-токсикологических) исследованиях биожидкостей трупа, в частности крови.

Уровни концентраций опиоидов и их метаболитов в крови зависят от места ее забора. Специальными исследованиями²⁵, включая и радиоиммунологический анализ, показано, что морфин с течением времени не перераспределяется из тканей в кровяное русло центральной (желудочки сердца) или периферической (бедренная вена) систем. Концентрация морфина в крови центральной системы ниже, чем в крови периферической системы. Причем концентрация морфина в бедренной и подвздошной венах одинакова.

Медведев Ю.А. с соавт.²⁶, используя методику радиоизотопной индикации плазмы и эритроцитов, показали, что после смерти существенных перемещений крови в теле не происходит, и ее распределение на момент остановки сердца сохраняется неизменным на время, в течение которого обычно производятся патологоанатомическое и судебно-медицинское вскрытия.

В настоящее время считается, что в кровь периферических венозных сосудов, в частности бедренной вены, не происходит посмертная диффузия лекарственных веществ и этанола, что и определяет место отбора образцов крови для судебно-химического анализа.

Категорически запрещается брать кровь для исследования, вычерпывая ее из вскрытых полостей тела или выдавливая из поверхностей разрезов внутренних органов!

О риске летальности

Действие ядов (и наркотических средств в том числе) при всех прочих равных условиях определяется преимущественно их концентрацией в организме. Понятие «яд» носит не столько качественный, сколько количественный характер, и сущность явления ядовитости должна, прежде всего, оцениваться количественными взаимоотношениями между химически вредными веществами и организмом²⁷.

В клинической практике сравнительная оценка токсичности для организма человека различных ядов, как и оценка результатов лечения, традиционно проводится по тесту летальности (смертности), то есть проценту умерших в исследуемой группе. Между тем, в одном случае принимается немного

²⁵ Logan B.K., Smimow D. Postmortem Distribution and Redistribution of Morphine in Man. *Journal of Forensic Sciences*. 1996;41(2):221-229.

²⁶ Медведев Ю.А. с соавт. Количественная характеристика перемещений крови после смерти методом радиоактивной индикации. *Архив патологии*. 1983;7:72-76.

²⁷ Оксенгендлер Г.И. *Яды и противоядия*. Л.: Издательство Наука; 1982.

токсичного вещества, а в другом — на порядок больше. Естественно, что различной величине химической травмы должен соответствовать и разный риск смертельного исхода.

В теоретической и экспериментальной токсикологии, а также фармакологии уже на протяжении многих десятилетий при оценке токсичности химических веществ и лекарственных средств используется такое понятие как «доза». И действительно, в судебно-медицинской и токсикологической литературе приводятся многочисленные и зачастую весьма противоречивые данные о летальных дозах отдельных химических веществ, в том числе и наркотиков. Однако их вряд ли можно рассматривать как применимые на практике, ибо из-за индивидуальных особенностей организма и особенностей толерантности к наркотическому средству учесть в момент приема его реально поглощенную и действующую дозу практически невозможно. На практике оценку величины химической травмы целесообразней проводить по исходному уровню метаболитов опиоидов в крови — концентрации, то есть интегральному показателю фактически поглощенной дозы²⁸.

В фармакологических и токсикологических исследованиях в ряде случаев наиболее приемлемая количественная оценка активности токсичного вещества достигается при учете реакции на действие этого вещества в альтернативной форме. Такой формой называется реакция, которая наступает или не наступает и может быть надежно идентифицирована исследователем. В нашем случае — это реакция типа «все (жив) или ничего (мертв)» (в зарубежной литературе — «all-or-non reaction»). Альтернативная форма учета эффектов позволяет дать наиболее точную характеристику активности изучаемого токсичного вещества. Нами при определении токсичности опиоидов в разных возрастных группах у мужчин и женщин на фоне алкогольного опьянения и без него построены и проанализированы линии регрессии «доза—эффект». Этот метод регрессионного анализа нашел широкое применение в экспериментальной и клинической токсикологии²⁹, когда необходимо определить характер и тесноту связи между увеличением (или уменьшением) интенсивности воздействия химических агентов на организм и его ответными реакциями. В наших исследованиях для построения этих кривых использовалась логит-регрессия, относящаяся к методам нелинейного оценивания, когда отклик принимает лишь два значения (0 — «жив» или 1 — «мертв»). Формально говоря, мы использовали универсальную статистическую процедуру, оценивающую любой вид зависимости между переменной отклика. В

²⁸ *Медицинская токсикология. Национальное руководство*. Под ред. Лужникова Е.А. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа; 2014.

²⁹ Беленький М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*. Л.: Издательство Медгиз; 1963.

Голиков С.Н., Санюцкий И.В., Тиунов Л.А. *Общие механизмы токсического действия*. Л.: Издательство Медицина; 1986.

нашем случае — наступлением смерти, и независимой переменной — концентрацией опиоидов в крови и моче. Применение этого метода основано на предположении, что между зависимой (наступление смерти) и независимой (концентрация) переменными существует функциональная связь, которую мы и хотим определить. В статистическом плане этот метод позволяет получать типовую кривую доли или процента летальности при заданной концентрации токсичного вещества.

Компьютерный подход к анализу зависимости «доза–эффект» позволяет не только проверить адекватность созданной модели реальным клиническим и судебно-медицинским данным, но и визуализировать полученные данные, проводя графический анализ.

В классическом виде линия регрессии «доза–эффект», а в нашем представлении «концентрация–летальность», имеет характерную S-образную форму (рис. 5).

Нижняя ветвь графика (нижняя асимптота) соответствует тем наименьшим концентрациям, при которых величина химической агрессии еще не превышает пределов физиологической защиты организма и исход отравления в большой степени вероятности благоприятен. Данный уровень обычно располагается от CL_0 до CL_{25} и соответствует, по сути, минимально действующим, то есть пороговым, концентрациям. С судебно-медицинской точки зрения этот интервал концентраций не является опасным для жизни.

Восходящий участок (так называемый «основной ответ») графической кривой (от CL_{25} до CL_{75}) соответствует тем концентрациям, при которых исход отравления неопределенный, но риск смерти возрастает по мере увеличения концентрации токсичного вещества. По определению, интервал этих концентраций можно обозначить как критический, то есть уже опасный для жизни, переломный. Для оценки организма в критическом состоянии целесообразно в качестве объективного статистического критерия, некой отправной точки, использовать значение CL_{50} (смертельная средняя концентрация токсичного вещества в крови). Достигнув определенного предела, и независимо от дальнейшего возрастания концентрации, кривая графика вновь занимает горизонтальное положение. Этот предел (верхняя асимптота) соответствует несовместимому с жизнью уровню химической травмы — CL_{100} (смертельная концентрация).

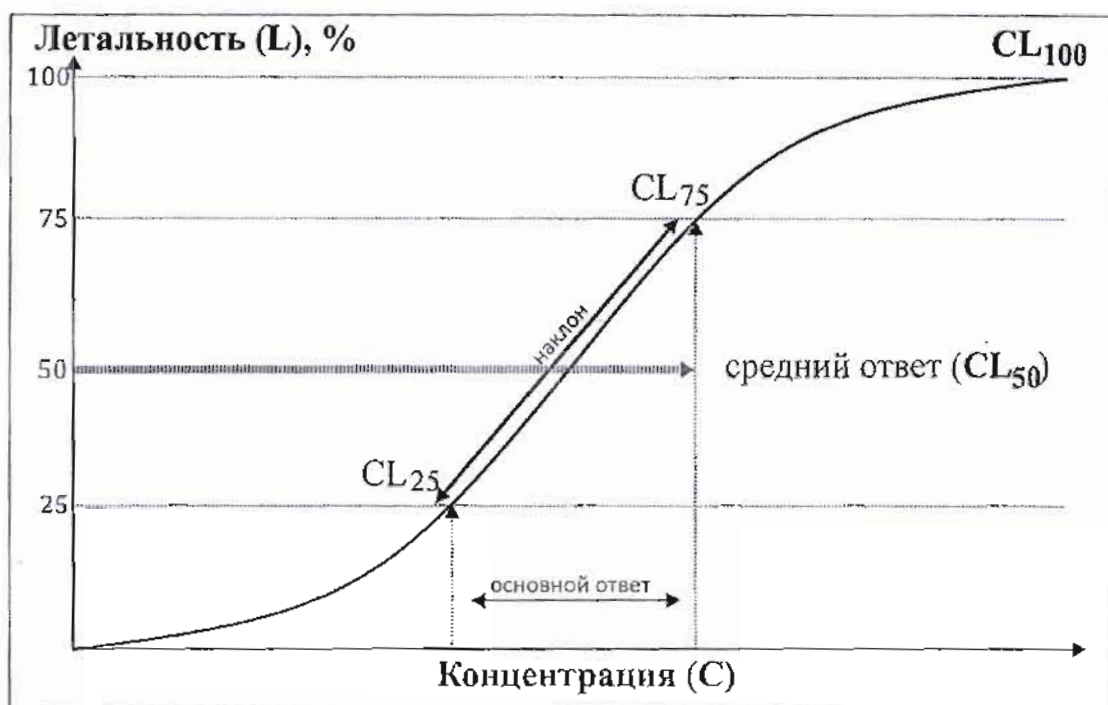


Рис. 5. Классический вид кривой «доза-эффект», или линия регрессии «концентрация-летальность».

Параметры токсичности³⁰ — концентрации CL_{25} , CL_{50} , CL_{75} и CL_{100} — вычислялись методом наименьших квадратов с использованием пробит-анализа^{31,32}.

Диагностическое значение содержания опиоидов в крови умерших

Необходимо отметить, что при оценке вероятности наступления смерти по концентрации морфина в крови график (рис. 6) представляет собой несимметричную относительно средней точки кривую распределения, тем самым отличаясь от классического (рис. 5), когда имеются концентрации, не вызывающие выраженного эффекта (нижняя асимптота). То есть, при отравлении опиоидами, во всем диапазоне встречающихся в практике концентраций в крови, величина токсического воздействия превышает пределы физиологической защиты организма, и исход отравления в большинстве случаев остается неопределенным.

³⁰ Токсичность (ядовитость) — свойство вещества при попадании в определенных количествах в организм человека вызывать отравление или смерть.

³¹ Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение пробит-анализа в токсикологии и фармакологии с использованием программы MS Excel для учета фармакологической активности при альтернативной форме учета реакций. *Современные проблемы токсикологии*. 2003;4:81-89.

³² Термин «пробит» — сокращенное «probability unit», т.е. единица измерения вероятности.

Анализ показывает, что восходящий участок кривой (от CL_{25} до CL_{75}), так называемый «основной ответ», при оценке влияния концентрации морфина в крови колеблется от 0,44 до 1,1 мкг/мл. В диапазоне этих концентраций исход отравления является неопределенным, а риск наступления смерти возрастает по мере увеличения содержания токсичного вещества в крови, то есть организм находится в критическом состоянии. Для оценки *риска* развития критического состояния организма целесообразно в качестве объективного базового критерия использовать значение средней смертельной концентрации токсичного вещества (CL_{50}), которая в крови умершего равна 0,78 мкг/мл. При концентрации морфина в крови свыше 2,0 мкг/мл, независимо от дальнейшего возрастания концентрации, кривая графика занимает горизонтальное положение (верхняя асимптота), что *теоретически* соответствует несовместимому с жизнью (необратимому) уровню отравления, за исключением лиц, длительно принимавших опиоиды по медицинским показаниям или с немедицинскими целями. Наклон кривой «концентрация–летальность» вблизи среднего значения (CL_{50}) характеризует разброс концентраций, наиболее часто встречающихся в практике. Кроме этого, величина наклона показывает как будет изменяться риск наступления смерти от действия опиоидов с изменением их концентраций: «крутой» — свидетельствует, что большинство пострадавших будет реагировать примерно одинаково в узком диапазоне концентраций, «пологий» — свидетельствует о существенных различиях в чувствительности к концентрации токсического вещества, что имеет место у лиц, длительно принимавших опиоиды по медицинским показаниям или с немедицинскими целями..

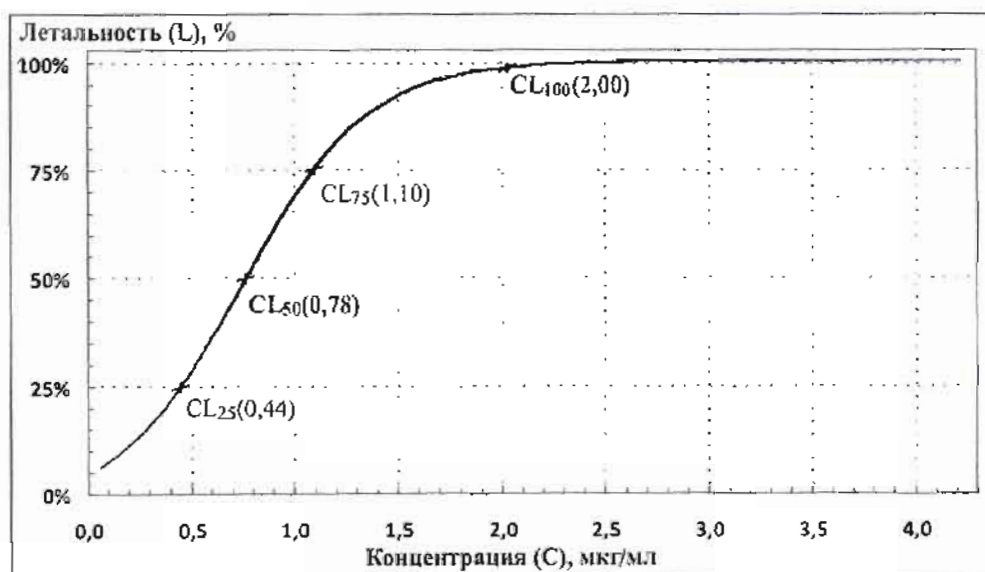


Рис. 6. Риск летальности в зависимости от концентрации морфина в крови.

Случаи, использованные для анализа токсичности опиоидов, были отобраны случайным способом. Единственным критерием было количественное определение общего морфина в крови, поэтому можно считать, что отобранные наблюдения отражают типичную ситуацию отравлений опиоидами во всем их многообразии (этническая принадлежность, пол и возраст, наличие соматической патологии, сопутствующее алкогольное опьянение). С помощью представленного графика можно осуществлять количественную оценку вероятности (риска) наступления смерти в пределах всех возможных концентраций морфина в крови. Мы предлагаем использовать эту возможность в повседневной экспертной практике, когда на этой основе судебно-медицинский эксперт может оперативно дать достоверные ответы на вопросы о тяжести химической травмы и о причине смерти при отравлениях опиоидами, но обязательно в совокупности с другими объективными медицинскими данными, полученными при проведении экспертизы.

Вычисление максимальных и минимальных параметров концентраций общего морфина в крови трупа ($CL_0 - CL_{25}$; $CL_{25} - CL_{75}$; $CL_{75} - CL_{100}$) позволило выделить диапазоны концентраций, которые обозначены как «пороговая, критическая, смертельная средняя и смертельная», в части прогноза риска наступления смерти у данного конкретного погибшего (табл. 10).

Таблица 10

Риск летальности в сопоставлении с параметрами концентрации морфина в крови

Диапазоны риска летальности	Концентрация морфина в крови, мкг/мл	Экспертная оценка
$CL_0 - CL_{25}$	0,44 и менее	пороговая
$CL_{25} - CL_{75}$	0,45-1,10	критическая
$CL_{75} - CL_{100}$	1,11 и более	смертельная
CL_{50}	0,78	смертельная средняя

При анализе результатов судебно-химического (химико-токсикологического) исследования крови и мочи пострадавших (умерших и выживших) от отравлений опиоидами установлено, что статистически значимой достоверной взаимосвязи между прижизненным обнаружением морфина в крови и посмертным в моче ($RS = -0,4$; $p = 0,09$), а также между прижизненным и посмертным обнаружением морфина в моче ($RS = 0,1$; $p = 0,4$) не выявлено.

Это не противоречит результатам наблюдений большинства исследователей, отмечающих отсутствие корреляционной зависимости между содер-

жанием опиоидов в моче и крови, что, по-видимому, происходит по причине различий в скорости их элиминации из крови и экскреции с мочой.

Таким образом, результат посмертного количественного определения опиоидов только в моче можно оценивать лишь как ориентировочный: каждый такой случай следует рассматривать как факт употребления опиоидов за какое-то время до наступления смерти и не более того.

Интерпретация результатов судебно-химических (химико-токсикологических) исследований в случаях совместного обнаружения в биожидкостях трупа опиоидов и алкоголя требует особого внимания и осторожности. Механизм «жизнеугрожающего взаимодействия» алкоголя с опиоидами бывает двоякого рода³³:

- под влиянием этанола замедляется метаболизм опиоидов (с участием цитохрома P450), что ведет к повышению их концентрации в крови и усилению токсического воздействия;
- проницаемость гемато-энцефалического барьера под влиянием алкоголя увеличивается и, как следствие, возрастает объем распределения опиоидов и появляются более выраженные центральные эффекты.

Оценка степени токсичности опиоидов для организма человека при наличии алкогольного опьянения проводилась нами с использованием вычисления зависимости вероятности наступления смерти от концентрации морфина в крови (рис. 7).

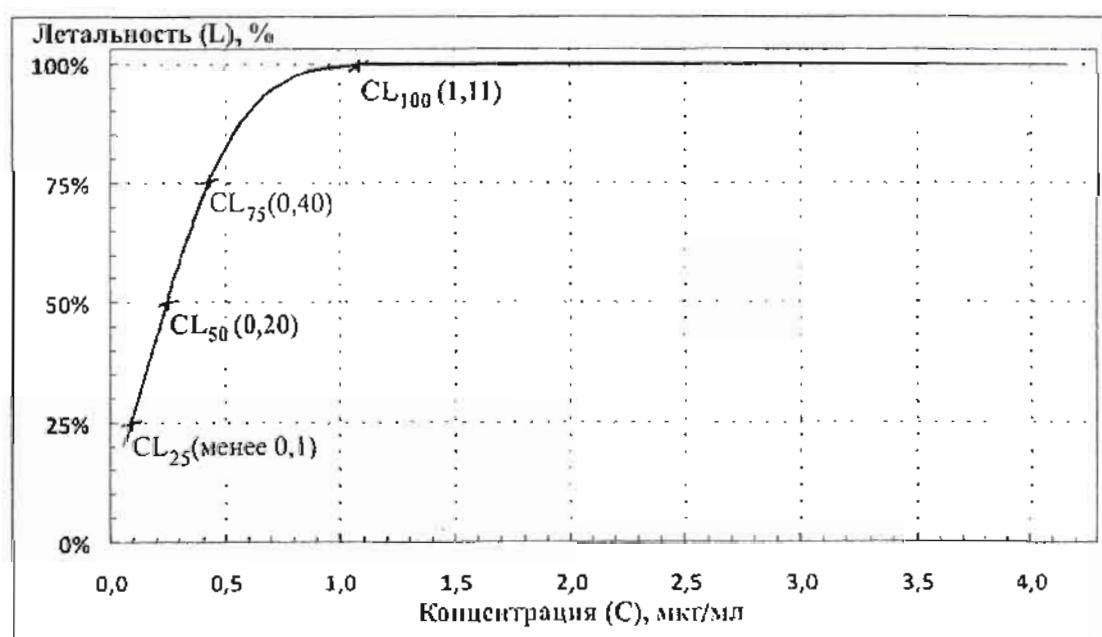


Рис. 7. Риск летальности при отравлении опиоидами на фоне алкогольного опьянения.

³³ Клиническая фармакология: Национальное руководство. Под ред. Белоусова Ю.Б., Кукеса В.Г. и др. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа; 2014.

График показывает, что восходящий участок кривой при оценке концентрации морфина в крови в случаях сочетанного отравления колеблется от 0,1 до 0,4 мкг/мл. В диапазоне этих концентраций исход отравления является неопределенным, а риск смерти возрастает по мере увеличения содержания токсического вещества в крови, то есть организм находится в критическом состоянии. Значение средней смертельной концентрации токсического вещества (CL_{50}) при сочетанном отравлении равно 0,2 мкг/мл (0,78 мкг/мл без сочетания с этиловым алкоголем). При концентрации морфина 1,11 мкг/мл кривая графика при дальнейшем возрастании концентраций занимает горизонтальное положение (верхняя асимптота), что *теоретически* соответствует несовместимому с жизнью (необратимому) уровню отравления, за исключением лиц, длительно принимавших опиоиды по медицинским показаниям или с немедицинскими целями.

Таким образом, при совместном употреблении опиоидов и алкоголя вероятность наступления смертельного исхода при отравлении выше, чем когда употребляются только опиоиды.

Кроме того, «наклон» кривой показывает, как изменится риск наступления смерти от действия опиоидов с изменением их концентраций — большинство пострадавших будут реагировать примерно одинаково в узком диапазоне концентраций.

Судебно-медицинская экспертиза отравлений опиоидами на фоне алкогольного опьянения сопряжена с определенными трудностями. Они обусловлены, прежде всего, тем, что при сочетанном употреблении нескольких психоактивных веществ эффект их суммарного взаимодействия в большинстве случаев представляет собой не сумму результатов воздействия отдельных веществ, а является качественно и количественно иным — *непредсказуемым*³⁴.

Этанол не только способствует развитию болезненного пристрастия, но и повышает риск смертельного отравления при совместном употреблении его с другими психоактивными веществами, особенно с опиоидами. Этанол напрямую взаимодействует с опиоидной системой человека, усиливая эффект угнетения дыхания, производимый продуктами метаболизма опиоидов, так как облегчает подавляющий эффект нейромедиаторов, являющихся посредниками контроля дыхания. У лиц, допускающих такое совместное использование, достоверно чаще наблюдаются тяжелые и смертельные отравления³⁵.

³⁴ Голяков С.Н., Сяноцкий И.В., Тнунов Л.А. *Общие механизмы токсического действия*. Л.: Издательство Медицина; 1986.

³⁵ Davoli M., Perucci C.A., Forastiere F., Doyle P., Rapiti E., Zaccarelli M., Abeni D.D. Risk Factors for Overdose Mortality: a Case-control Study within a Cohort of Intravenous Drug Users. *International Journal of Epidemiology*. 1993;22(2):273–277.

Обнаруживаемая при судебно-химическом (химико-токсикологическом) исследовании смертельная концентрация морфина в крови в случаях сочетанного отравления тем ниже, чем выше концентрация этилового спирта.

В научной литературе³⁶ имеются данные, согласно которым эндогенные опиоиды образуются из ацетальдегида, поэтому прием алкоголя резко повышает концентрацию морфиноподобных соединений в мозге. Кроме того, этанол сам связывается с опиоидными рецепторами, а также влияет на синтез опиоидных пептидов и модулирует их эффекты. Существование общих физиологических механизмов воздействия этилового спирта и морфиноподобных соединений на нервную систему приводит к тому, что состояние дефицита эндогенных опиоидов способствует формированию патологического влечения как к алкоголю, так и к наркотическим средствам опийного ряда. Некоторые исследователи считают, что хроническая алкогольная интоксикация может усугублять это состояние, создавая благоприятный фон для развития опийной наркомании.

Согласно данным клинических исследований, касающихся фармакотерапии болевого синдрома у паллиативных больных³⁷, риск передозировки наркотических анальгетиков, невелик, если больной находится под медицинским контролем.

У пациентов, длительно получающих адекватные дозы наркотических анальгетиков, **психическая зависимость не развивается.**

Прием опиоидных препаратов можно прекратить, если проблема боли успешно решена с помощью лучевой или химиолучевой терапии, при этом следует снижать дозу постепенно, до полной отмены препарата, чтобы не допустить появления симптомов отмены.

Научные исследования по вопросам борьбы с болью при онкологических заболеваниях свидетельствуют, что у больных, длительное время принимающих наркотические средства, *чрезвычайно редко* развиваются толерантность, физическая и психическая зависимость. Следовательно, риск развития такой зависимости не является фактором, учитываемым при решении вопроса о применении опиоидов у больных с выраженным болевым синдромом. Препараты морфина можно безопасно вводить в возрастающих количе-

³⁶ Ашмарин И.П., Стукалов П.В. *Нейрохимия*. М.: «НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН»; 1996.

³⁷ Каприн А.Д., Абузарова Г.Р., Хороненко В.Э., Алексеева Г.С., Костин А.А., Старинский В.В., Алексеев Б.Я. *Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях: Методические рекомендации*. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» Минздрава России; 2015.

Абузарова Г.Р. *Диагностика и дифференцированная фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических больных*. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа; 2015.

Савва Н.Н., Падалкин В.П., Кумирова Э.В., Поляков В.Г., Николаева Н.М., Притыко А.Г., Масчан А.А. *Фармакотерапия персистирующей боли у детей и подростков и ее нормативно-правовое регулирование при оказании паллиативной помощи: Учебное пособие*. М.: ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России; 2014.

ствах до тех пор, пока не будет получено адекватное обезбоживание («потолка» дозы не существует).

«Правильная доза» — это та доза морфина, которая эффективно облегчает боль до тех пор, пока вызываемые им побочные реакции переносятся больным.

Какой-либо стандартной дозы морфина не существует. Следовательно, не существует и безусловно смертельной дозы морфина, а также, безусловно смертельной концентрации морфина в крови умерших, получающих обезболивающую терапию при хронической боли.

Согласно данным нашего исследования, у лиц, употребляющих опиоиды длительное время, в том числе и с терапевтической целью, *резистентность организма к ним увеличивается, а риск возникновения острого отравления уменьшается* (рис. 8).

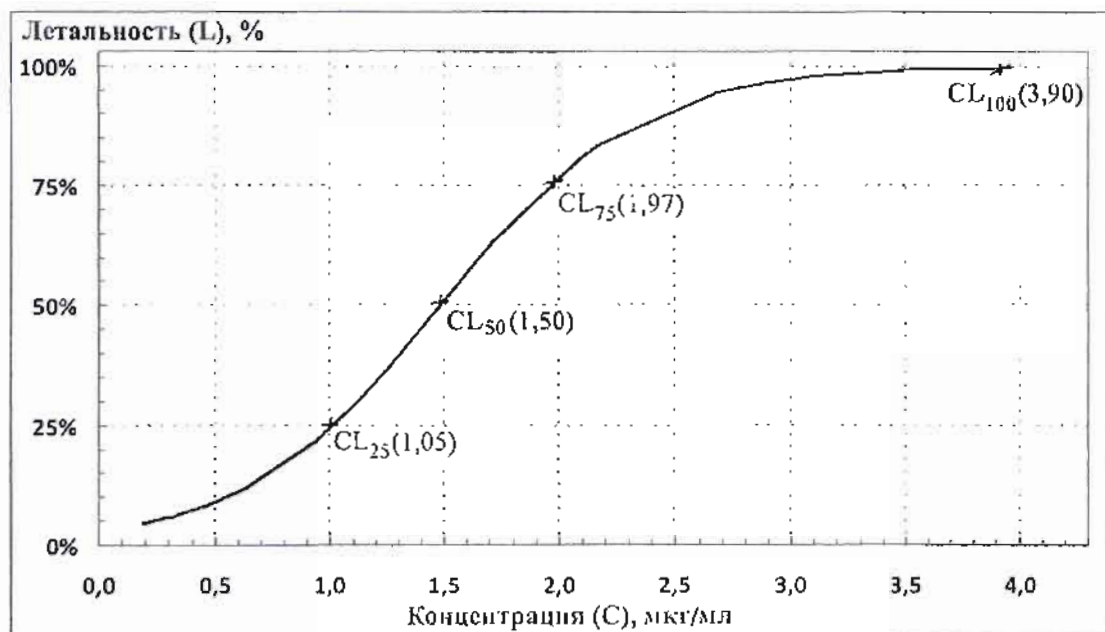


Рис. 8. Риск летальности при фармакотерапии боли опиоидами.

При сопоставлении степени «крутизны» кривых заметно, что риск летальности при приеме опиоидов с терапевтической целью для купирования хронического болевого синдрома, в большинстве случаев до уровня концентрации морфина в крови 3,9 мкг/мл (CL₁₀₀), является неопределенным и в большинстве случаев не сопровождается развитием угрожающих жизни состояний (для сравнения — в «обычных» случаях CL₁₀₀ ≥ 2,0 мкг/мл, рис. 6).

Номенклатура параметров токсичности опиоидов

Взяв за основу установленные параметры токсичности, определив их терминологически, предлагаем номенклатуру концентраций морфина в крови для посмертной судебно-медицинской диагностики состояний:

- пороговая концентрация $\approx \leq 0,44$ мкг/мл (0,044 мг%) — минимально действующая, не опасная для жизни концентрация, когда величина химической травмы еще не превышает пределов физиологической защиты организма;
- критическая концентрация $\approx 0,45-1,10$ мкг/мл (0,045–0,110 мг%) — допустимый интервал концентраций в отношении токсического эффекта, выходящего за пределы физиологических приспособительных реакций организма;
- смертельная средняя концентрация $\approx 0,78$ мкг/мл (0,078 мг%) — максимально переносимая концентрация, когда риск неблагоприятного исхода химической травмы начинает определяться индивидуальными особенностями состояния организма (пол, возраст, толерантность, алкоголизация);
- теоретически смертельная концентрация $\approx \geq 1,11$ мкг/мл (0,111 мг%) — наименьшая непереносимая концентрация, когда уровень химической травмы несовместим с жизнью.

При интерпретации концентраций морфина в крови необходимо понимать, 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 отношениях, а это значит, что результат их взаимодействия должен рассматриваться с определенной долей вероятности.

От интерпретации концентрации морфина в крови необходимо отказаться в случаях приема опиоидов с терапевтической целью при купировании хронического болевого синдрома. Безусловно смертельной дозы морфина, а также, безусловно смертельной концентрации морфина в крови умерших, получающих обезболивающую терапию при хронической боли не существует!

Сформулируем основные принципиальные положения, касающиеся посмертной дифференциальной диагностики отравлений опиоидами³⁸:

- безусловным доказательством возможной острой наркотической (опийной) интоксикации является количественное определение морфина только в крови, а случаи количественного определения только в моче или во внутренних органах следует рассматривать лишь как факт, подтверждающий употребление наркотиков (код по МКБ-10: Z72.2);
- во всем диапазоне обнаруживаемых концентраций морфина в крови, встречающихся на практике, *исход употребления может быть различным*, включая и летальный;
- от интерпретации концентрации морфина в крови необходимо отказаться в случаях приема опиоидов с терапевтической целью при купировании хронического болевого синдрома;
- при концентрациях морфина в крови на уровне пороговых значений (не более 0,44 мкг/мл) версия об острой интоксикации как причине смерти (основном заболевании) должна быть отвергнута;

³⁸ Шигеев В.Б., Шигеев С.В. *Механизм. судебно-медицинские аспекты*. М.: Издательство Новости; 2010.

- при концентрациях морфина в крови на уровне критических значений (0,45–1,10 мкг/мл) наступление смерти от острой интоксикации весьма вероятно; некой отправной точкой в этих случаях может служить смертельная средняя концентрация (0,78 мкг/мл);
- при концентрациях морфина в крови не менее 1,11 мкг/мл именно острая опиоидная интоксикация должна считаться причиной смерти, то есть основным заболеванием, независимо от других второстепенных факторов и условий, *но при условии отсутствия других объективных медицинских причин, которые могли обусловить наступление смерти в данном конкретном случае (!)*, и тогда все остальные случаи несмертельного отравления следует признать состоянием наркотического опьянения опиоидами (код по МКБ–10: F11.0).
- **безусловно смертельной дозы морфина, а также, безусловно смертельной концентрации морфина в крови умерших, получавших обезболивающую терапию при хронической боли не существует!**

Справка. Рубрика МКБ–10 «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов» (код F11) подразумевает, что это всё опиоиды экзогенного происхождения. Терминологически четвертый знак «.0» в рубрике, судя по данному ему определению, можно использовать в повседневной экспертной практике как синоним «наркотического опьянения» (bad trips), имея в виду обнаружение несмертельной концентрации токсиканта в крови.

Оценка результатов судебно-химического (химико-токсикологического) определения опиоидов

Анализ данных специальной литературы показывает, что преимущественными аналитами при судебно-химическом (химико-токсикологическом) исследовании в связи с отравлениями опиоидами являются, прежде всего, морфин и кодеин, определяемые в виде общего морфина и общего кодеина, а также 6-моноацетилморфин (6-МAM), как знаковый метаболит героина. Определение общих, что включает сумму свободных и связанных в виде конъюгатов, соединений морфина и кодеина наиболее объективно отражает действительный уровень концентрации опиоидов в трупном материале³⁹.

В соответствии с пунктом 87.2. «Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации», утвержденного приказом Минздрава России от 12.05.2010 № 346н, главной задачей судебно-химического экспертного исследования является «идентификация и количественное определение важных с токсикологической точки зрения веществ для установления причины смерти или их влияния на состояние человека,

³⁹ Саломатин Е.М., Горбачева Н.А. с соавт. *Обнаружение морфина, кодеина и диацетилморфина (героина) при судебно-химическом исследовании трупной крови: Пособие для врачей судебно-медицинских экспертов-химиков.* М.: ФГУ «РЦСМЭ» Минздрава России; 2005.

включая возможность интерпретации результатов». Пункт 73.3. данного Приказа гласит: «при подозрении на отравление наркотическими средствами и психотропными веществами берут в обязательном порядке кровь, мочу, желчь». *Никак с научной точки зрения не обосновано, зачем брать желчь?* Если взять количественную сторону вопроса, то определение концентрации в желчи ничего не дает для интерпретации результатов, поскольку не с чем сравнивать, а значит, и интерпретировать полученные результаты невозможно.

В настоящее время ситуация такова, что по разным причинам во многих региональных бюро судебно-медицинской экспертизы не проводится количественное определение опиоидов в трупном материале — в основном проводится лишь качественная оценка его наличия иммуноферментными методами. Тем не менее, по результатам таких исследований, являющихся по сути скрининговыми, методологически неверно делаются выводы, не только противоречащие основам клинической токсикологии, но и искажающие государственную статистическую отчетность, необоснованно завышая реальное количество случаев смерти от острой наркотической (опийной) интоксикации за счет занижения количества случаев смерти от хронической наркотической (опийной) интоксикации при декомпенсации ассоциированной с ней соматической патологии, или смерти от других причин на фоне наркотического опьянения, или просто факта употребления наркотиков, вообще не находящегося в причинной связи с наступлением смерти.

В независимости от того, какой из представителей группы опиоид употреблялся, при судебно-химическом (химико-токсикологическом) исследовании детектируются, за редким исключением, морфин и кодеин, именно поэтому нами в качестве количественного маркера этой группы и выбран морфин. Наличие морфина или связанных с ним метаболитов может означать как употребление чистого препарата морфина, так и употребление несколькими днями (1–2) ранее героина. Наличие морфина или кодеина со связанными метаболитами может означать как медицинское употребление кодеина (концентрация морфина ниже, чем кодеина), так и употребление героина, загрязненного ацетилкодеином.

Учитывая недостаточную материально-техническую базу в ряде бюро судебно-медицинской экспертизы и отсутствие соответствующих валидированных методик, позволяющих определять больший набор метаболитов опиоидов, в подавляющем большинстве случаев, не имея возможности конкретно определить изначально принятый токсикант, можно лишь установить объединяющую их группу — «опиоиды».

В клинической токсикологии⁴⁰ принято, что распределение токсичных веществ в организме зависит от трех основных факторов: пространственного, временного и концентрационного (рис. 9). Пространственный фактор определяет пути наружного поступления и распределения токсикантов: при пероральных отравлениях основная часть поступает в печень, а при внутривенных — в кровь. Кроме того, токсический эффект определяется степенью чувствительности токсиканта к своему рецептору избирательной токсичности, где он фиксируется. Под временным фактором подразумевается скорость поступления токсиканта в организм и скорость его выведения из организма, то есть он отражает связь между временем действия токсиканта и его токсическим эффектом. Концентрационный фактор, то есть концентрация токсиканта в биологических средах, в частности в крови, считается основным в клинической токсикологии. Определение этого фактора позволяет различать токсикогенную и соматогенную фазы отравления.

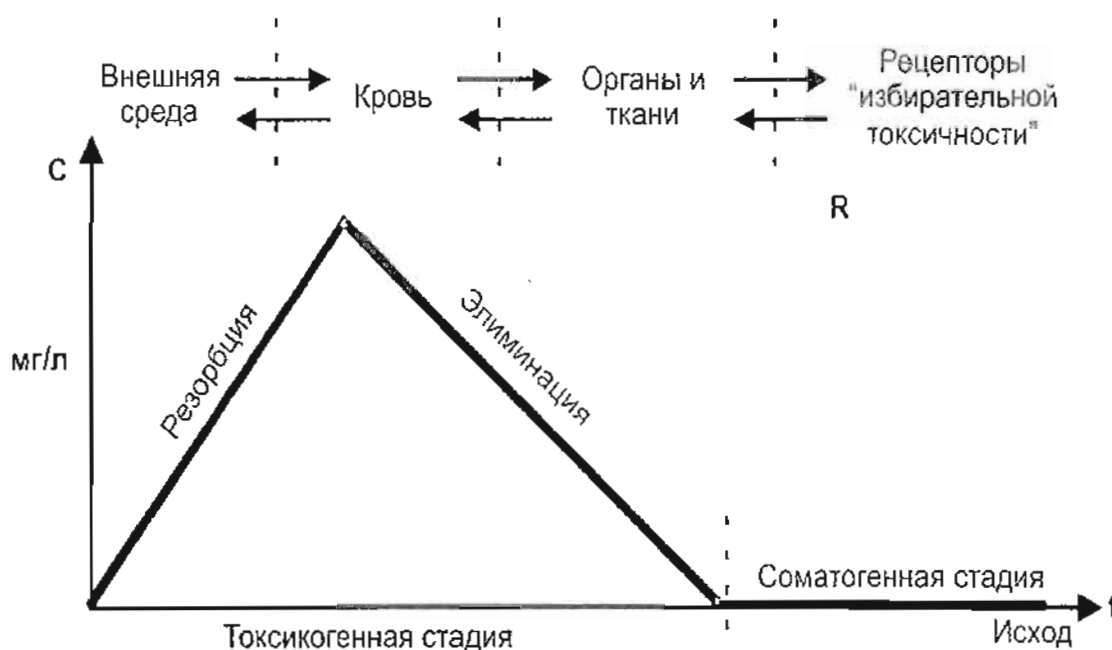


Рис. 9. Основные факторы, определяющие развитие острого отравления: R – пространственный, C – концентрационный, t – временной.

Исследование динамики концентрационного фактора помогает обнаружить в токсикогенной фазе отравления два основных периода: резорбции, продолжающейся до момента достижения максимальной концентрации токсичного вещества в крови, и элиминации — от момента достижения максимальной концентрации до полного очищения крови от токсиканта.

⁴⁰ *Медицинская токсикология: Национальное руководство*. Под ред. Лужникова Е.А. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа; 2014.

С точки зрения токсикодинамики, специфическая симптоматика отравлений, отражающая избирательную токсичность ядов, наиболее ярко проявляется в токсикогенной фазе, особенно в период резорбции. В соматогенной фазе обычно развиваются патологические синдромы, лишенные выраженной токсикологической специфичности. Это значит, что при обнаружении токсиканта не в крови умерший «пережил» химическую агрессию, и отравление не имеет прямого отношения к причине наступления его смерти, то есть не находится с ней в причинной (прямой) связи.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДИКИ

Рассмотрим некоторые диагностические ситуации с примерами формулирования рубрицированных судебно-медицинских диагнозов и экспертных заключений в случаях обнаружения опиоидов в биологических объектах от трупа.

1. Случай острой наркотической (опиатной, опиоидной?) интоксикации.

Судебно-медицинский диагноз.

Основное заболевание. Острая наркотическая интоксикация: обнаружение в крови смертельной концентрации морфина — 1,6 мкг/мл.

Осложнения основного заболевания. Острое общее венозное полнокровие внутренних органов, жидкое состояние крови; отек мягкой оболочки и ткани головного мозга с периваскулярными кровоизлияниями; множественные точечные и мелкоочаговые полиморфные кровоизлияния под висцеральной плеврой, полиморфные внутрилегочные кровоизлияния, интерстициальный и интраальвеолярный отек легких; интерстициальный отек миокарда, геморрагии в его строме; мелкоочаговые кровоизлияния в строме поджелудочной железы.

Сопутствующие заболевания. Атеросклероз венечных артерий (I степень, I стадия). Очаговая жировая дистрофия печени. Очаговый фиброз мягкой оболочки головного мозга.

Окончательное медицинское свидетельство о смерти:

I. а) острое отравление опиоидами T40.0;

г) отравление с неопределенными намерениями (Y12.X), или случайное отравление (X42.X), или самоубийство (X62.X), или убийство (X85.X).

Заключение.

1. Смерть Г., 27 лет, наступила в результате острой наркотической (опиоидной) интоксикации, что подтверждается:

— обнаружением смертельной концентрации морфина в крови (1,6 мкг/мл);

— морфологическими признаками быстро наступившей смерти: разлитые трупные пятна, цианоз лица и слизистых оболочек, жидкое состояние крови, венозное полнокровие внутренних органов, отек мягкой оболочки и

ткани головного мозга, отек легких и других внутренних органов; множественные полиморфные кровоизлияния под висцеральную плевру, периваскулярные кровоизлияния в тканях внутренних органов;

— характерными патоморфологическими изменениями внутренних органов и мягких тканей, выявленными при микроскопическом исследовании (*экспертом перечисляются конкретные изменения, выявленные в процессе проведения экспертизы*).

2. Отсутствие определения в средах и органах трупа каких-либо других (кроме морфина) продуктов трансформации или составляющих наркотических средств не позволяет конкретно обозначить исходно принятое вещество, можно лишь констатировать объединяющую их группу — «опиоиды».

2. Случай хронической наркотической интоксикации и наркотического опьянения.

Судебно-медицинский диагноз.

Основное заболевание. Хроническая наркотическая интоксикация с полиорганными проявлениями: токсическая кардиомиопатия (расширение полостей сердца, дряблость и неравномерное кровенаполнение миокарда, неравномерная гипертрофия, атрофия, выраженная дистрофия кардиомиоцитов, периваскулярный липоматоз стромы миокарда); жировая дистрофия печени, хронический гепатит с выраженной активностью; очаговый фиброз мягкой оболочки головного мозга; фиброз, липоматоз поджелудочной железы; гиперплазия, дистрофия хромофильных клеток аденогипофиза; узловатая гиперплазия коры надпочечника; спленомегалия, гиперплазия пульпы селезенки (460,0).

Осложнения основного заболевания. Острое общее венозное полнокровие внутренних органов, жидкое состояние крови; отек головного мозга; очаговый отек и острая эмфизема легких. Кровоизлияния в поджелудочную железу, соединительные оболочки глаз, под легочной плеврой.

Сопутствующие заболевания. Хронический бронхит. Наркотическое опьянение: обнаружение пороговой концентрации морфина в крови (0,15 мкг/мл), в моче 0,4 мкг/мл; кодеина — в крови 0,03 мкг/мл, в моче 0,02 мкг/мл. Постинъекционные повреждения и следы от их заживления в левой передней локтевой области: фиброз мягких тканей в зоне колотой раны левой передней локтевой области и промежуточной подкожной вены локтя, очаговый склероз дермы, гиподермы с наличием инородных кристаллоподобных структур, очагами продуктивного воспаления в их зоне.

Окончательное медицинское свидетельство о смерти:

I. а) кардиомиопатия I42.7;

б) хроническая наркотическая интоксикация F19.1.

II. Наркотическое опьянение F11.0.

Заключение.

1. Смерть И., 36 лет, длительное время злоупотреблявшего наркотическими средствами и находящегося в момент смерти в состоянии наркотического опьянения, наступила от острой сердечной недостаточности,

развившейся в результате хронического токсического поражения сердечной мышцы (токсической кардиомиопатии), что подтверждается:

— характерными патоморфологическими изменениями сердца (*экспертом перечисляются конкретные изменения, выявленные в процессе проведения экспертизы*);

— признаками быстро наступившей смерти;

— морфологическими признаками многократного внутривенного употребления наркотических средств и характерными морфологическими изменениями внутренних органов (*экспертом перечисляются конкретные изменения, выявленные в процессе проведения экспертизы*);

— наличием наркотического опьянения: обнаружение в крови пороговой концентрации морфина (0,15 мкг/мл).

2. В связи с отсутствием в средах и органах трупа других (кроме морфина и кодеина) продуктов разложения или составляющих наркотических средств, конкретно определить изначально принятый токсикант не представилось возможным, можно лишь обозначить объединяющую их группу — «опиоиды».

Справка. Существующая система отчетности не отражает реальной картины смертности от алкогольной болезни и наркоманий. В связи с этим, Минздрав России письмом от 27.07.2005 №3540-ВС «О смертности больных алкоголизмом и наркоманией» обязал судебно-медицинских экспертов:

— при вскрытии тел всех умерших и погибших в возрасте старше 15 лет обращать внимание на наличие признаков соматических нарушений алкогольной этиологии и признаков, свидетельствующих о хронической интоксикации наркотическими средствами;

— проводить необходимые химико-токсикологические исследования на наличие алкоголя и наркотических средств;

— положительные результаты отражать во второй части пункта 18 медицинского свидетельства о смерти (форма 106/у-98)⁴¹.

В этой связи, приводим коды по МКБ-10, имеющие отношение к оценке причины смерти:

— острая алкогольная интоксикация: T51.0;

— острая наркотическая интоксикация: T40.0 (опиум), T40.1 (героином), T40.2 (кодеином, морфином);

— хроническая алкогольная интоксикация: F10.1;

— хроническая наркотическая интоксикация: F19.1 (двумя и более наркотиками), F11.1 (только опиоидами);

— наркотическое опьянение (несмертельные концентрации в крови): F11.0 (только опиоидами), F19.0 (двумя и более наркотиками);

— обнаружение алкоголя в крови (в зависимости от количественного содержания алкоголя): Y90.0-8 (не могут использоваться в качестве основных кодов);

— употребление наркотиков (при нахождении в моче и органах): Z72.2;

— употребление алкоголя (при нахождении в моче и органах): Z72.1.

⁴¹ В настоящее время форма № 106/у-08, пункт 19.

3. Случай смерти от холодовой травмы на фоне наркотического опьянения.

Судебно-медицинский диагноз.

Основное заболевание. Холодовая травма: «гусиная кожа», розовый оттенок трупных пятен, сокращение кожи мошонки, подтягивание яичек к входам в паховые каналы (признак Пупарева) и розовато-красная окраска головки полового члена (признак Десятова), отек мягкой оболочки головного мозга, эмфизема легких, распространенный бронхоспазм, мозаичный отек кардиомиоцитов, пятна Вишневского на слизистой оболочке желудка, точечные кровоизлияния в слизистой оболочке почечных лоханок (признак Фабрикантова), спазм протоков поджелудочной железы и желчных протоков; отсутствие глюкозы в крови, отсутствие гликогена в миокарде, печени и скелетных мышцах (по данным судебно-биохимического исследования).

Осложнения основного заболевания. Неравномерное кровенаполнение внутренних органов, жидкое состояние крови. Отек головного мозга.

Сопутствующие заболевания. Наркотическое опьянение: обнаружение морфина в крови в концентрации 0,016 мкг/мл, в моче — 0,02 мкг/мл, обнаружение 6-моноацетилморфина в моче (1,3 мкг/мл). Хронический гастрит.

Окончательное медицинское свидетельство о смерти:

I. а) холодовая травма T68.X;

г) воздействие неблагоприятной погоды X31.0.

II. Наркотическое опьянение F11.0.

Заключение.

1. Смерть С., 32 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 (*экспертом перечисляются конкретные изменения, выявленные в процессе проведения экспертизы*).

2. На момент смерти С., 32 лет, находился в состоянии наркотического опьянения: обнаруженная концентрация морфина в крови (0,016 мкг/мл) является пороговой, не опасной для жизни, тем не менее, могла способствовать переохлаждению организма.

3. Обнаружение в моче погибшего 6-моноацетилморфина, в сочетании с наличием морфина в крови, свидетельствует о приеме в течение суток до наступления смерти героина, продуктами метаболизма которого они являются.

4. Случай острой алкогольной интоксикации на фоне употребления наркотиков.

Судебно-медицинский диагноз.

Основное заболевание. Острая алкогольная интоксикация: обнаружение этилового спирта в крови в концентрации 2,9‰ (в моче — 4,1‰); интенсивные разлитые синюшно-фиолетовые трупные пятна, синюшность и одутловатость кожи лица, шеи и верхней части груди (признак Курдюмова), слизеоб-

разное белесоватое содержимое в трахее и бронхах, в носовых ходах и полости рта; отек ложа и стенки желчного пузыря, обесцвеченное пищевое содержимое в начальном отделе тонкой кишки (признак Зискинда), переполнение мочевого пузыря.

Осложнения основного заболевания. Острое общее венозное полнокровие. Отек легких, мягкой оболочки, сосудистых сплетений и ткани головного мозга. Жидкая темная кровь в полостях сердца и крупных кровеносных сосудах.

Сопутствующие заболевания. Очаговая жировая дистрофия печени. Хронический бронхит. Употребление наркотиков: обнаружение морфина в моче (0,2 мкг/мл) и печени (0,14 мкг/мл); обнаружение кодеина в моче (0,12 мкг/мл) и печени (0,33 мкг/мл).

Окончательное медицинское свидетельство о смерти:

- I. а) острая алкогольная интоксикация T51.0;
- г) случайное отравление этиловым спиртом X45.2.
- II. Употребление наркотиков Z72.2.

Заключение.

1. Смерть Т., 34 лет, наступила вследствие острой алкогольной интоксикации, что подтверждается макро- и микроскопическими данными исследования трупа (*экспертом перечисляются конкретные изменения, выявленные в процессе проведения экспертизы*) и результатами судебно-химического исследования: в крови и моче обнаружен этиловый спирт в концентрации 2,9‰ и 4,1‰ соответственно.

Показатели и соотношение концентраций этилового спирта в крови и моче свидетельствуют о стадии выведения его из организма: алкоголь был принят не более чем за 3 часа до наступления смерти⁴², когда его концентрация в крови соответствовала состоянию тяжелого отравления алкоголем⁴³.

2. Обнаружение в моче и печени из трупа гр-на Т. морфина и кодеина свидетельствует об употреблении опиоидов в течение суток до наступления смерти.

5. Случай смерти на фоне приема с целью медицинского обезболивания опиоидного анальгетика.

Судебно-медицинский диагноз.

Основное заболевание. Светлоклеточная аденокарцинома тела матки (T3aN1M1) с кровоизлияниями, некрозами в теле матки и распространенным метастазированием по висцеральной и париетальной брюшине, метастазами в отдаленные лимфатические узлы; дистрофические изменения паренхиматозных органов; кахексия.

Осложнения основного заболевания. Венозное полнокровие внутренних органов, преимущественно жидкое состояние крови; отек головного мозга и легких.

⁴² Новиков П.И. *Экспертиза алкогольной интоксикации на трупе*. М.: Издательство Медицина; 1967.

⁴³ Капустин А.В., Панфиленко О.А., Серебрякова В.Г. *Судебно-медицинская диагностика острых смертельных отравлений алкоголем: Пособие для врачей судебно-медицинских экспертов*. М.: ФГУ «РЦСМЭ» Минздрава России; 2005.

Сопутствующие заболевания. Хронический обструктивный гнойный бронхит, слизистые пробки и деформация просветов бронхов. Обнаружение морфина в крови (0,15 мкг/мл) и моче (1,01 мкг/мл).

Окончательное медицинское свидетельство о смерти:

I. а) светлоклеточная аденокарцинома тела матки — С57.8.

Заключение.

1. Смерть Ж., 44 лет, наступила от нарастающей интоксикации, развившейся вследствие злокачественного новообразования женских половых органов (светлоклеточной аденокарциномы тела матки) с кровоизлияниями, некрозами в теле матки и распространенным метастазированием по висцеральной и париетальной брюшине, метастазами в отдаленные лимфатические узлы.

2. Обнаружение морфина в данном случае может свидетельствовать о приеме лекарственного средства, содержащего в своем составе морфин, с терапевтической целью (обезболивающая паллиативная терапия), судебно-медицинской оценке не подлежит, так как не сопровождалось возникновением угрожающих жизни состояний.

СОЧЕТАННЫЕ И КОМБИНИРОВАННЫЕ ИНТОКСИКАЦИИ

Прежде чем мы перейдем к изложению содержания данного раздела, необходимо определиться с рядом терминов.

Во-первых, признавая тождественность понятий «отравление» и «интоксикация», хотя у клинических токсикологов на это есть своя точка зрения, мы считаем целесообразным, следуя принципу аналогии, употребление термина «интоксикация» (во всяком случае, когда речь идет об употреблении наркотических средств и алкоголя), имея в виду повсеместно используемые в судебно-медицинской практике термины «хроническая наркотическая интоксикация» и «хроническая алкогольная интоксикация».

Во-вторых, когда не удастся обнаружить соматическую патологию⁴⁴, однозначно свидетельствующую, что в данном конкретном случае происходило злоупотребление только наркотиками или только алкоголем, полагаем более уместным употребление термина «хроническая экзогенная интоксикация» (ХЭИ). Под ХЭИ мы понимаем все виды связанной с интоксикацией соматической патологии (повреждений, ассоциированных заболеваний, состояний), то есть поражений внутренних органов («органов-мишеней»), возникающих в результате злоупотребления токсическими веществами вообще.

Нередки случаи, когда при судебно-химическом (химико-токсикологическом) исследовании обнаруживаются несколько (чаще два, реже больше) токсикантов, принадлежащих к какой-либо группе ядов в соответствии с общепринятой в судебной медицине классификацией отравле-

⁴⁴ Шигеев В.Б., Шигеев С.В. *Механизм: судебно-медицинские аспекты.* М.: Издательство Новости; 2010.

ний⁴⁵. Например, этиловый и высшие спирты, наркотики относятся к одной группе ядов, действующих преимущественно на ЦНС (угнетающих ЦНС), то есть оказывают действие в сочетании друг с другом. В данном случае мы имеем дело с «сочетанным отравлением». Термин «комбинированное отравление» более правильно использовать, когда два ядовитых вещества относятся к разным группам ядов (например, опиоиды и угарный газ), действующим в «комбинации» («комбинированное отравление»).

В этих случаях возникают некоторые нюансы, связанные с формулированием судебно-медицинского диагноза и 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. Поэтому недопустимо, например, так формулировать рубрику основного заболевания: «отравление морфином, кодеином и этиловым алкоголем», или «сочетанная острая наркотическая и алкогольная интоксикация».

Решить эту проблему можно, применяя предусмотренную правилами⁴⁶ рубрику «комбинированное основное заболевание», представленное двумя и более нозологическими единицами (конкурирующими, сочетанными, основным и фоновым). Принятая в 1989 году МКБ–10 разработана не только для нашей страны, поэтому «Судебно-медицинский диагноз» и «Медицинское свидетельство о смерти» должны оформляться в соответствии с ее положениями. При формулировании экспертного заключения уже целесообразно использовать привычную нам терминологию — «сочетанная или комбинированная острая интоксикация (отравление) *тем и иным* веществом», подразумевая под этим «единую химическую травму».

Трудностей, возникающих при заполнении «Медицинского свидетельства о смерти», можно избежать, соблюдая простое правило: 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, соответственно, в разделе II. При этом приоритет отдается 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.

⁴⁵ *Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений*. Под ред. Смусяна Я.С., Бережного Р.В., Томилина В.В., Ширинского П.П. М.: Издательство Медицина; 1980.

⁴⁶ Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. *Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов: Справочник*. М.: Издательство Медицинское Информационное Агентство; 2011.

Рубрика «комбинированное основное заболевание» — конкурирующие заболевания, сочетанные заболевания, основное и фоновое заболевания — представляет практически неограниченные возможности для «маневра», позволяя моделировать любые объективные экспертные данные в виде судебно-медицинского диагноза, а затем мотивированных и обоснованных выводов Заключения эксперта.

1. Случай острой сочетанной интоксикации опиоидами и этиловым алкоголем (конкурирующие и сочетанные заболевания).

Судебно-медицинский диагноз.

Комбинированное основное заболевание.

Конкурирующие заболевания.

1. Острая наркотическая (опийная, опиатная) интоксикация: обнаружение в крови смертельной концентрации морфина (1,56 мкг/мл) и кодеина (0,62 мкг/мл); обнаружение в моче 0,5 мкг/мл морфина и 0,02 мкг/мл кодеина; обнаружение в печени 1,9 мкг/мл морфина и 0,75 мкг/мл кодеина.

2. Острая алкогольная интоксикация: обнаружение этилового спирта в крови в концентрации 4,8‰ (в моче — 4,2‰).

Осложнения основного заболевания. Резкое острое общее венозное полнокровие внутренних органов. Кровоизлияния под легочной плеврой, эпикардом, в слизистой оболочке чашек и лоханок почек, желудка; сливные кровоизлияния в красной пульпе селезенки, мелкие гемorragии в корковом веществе надпочечников. Отек легких, мягких оболочек, сосудистых сплетений и ткани головного мозга.

Сопутствующие заболевания. Хроническая наркотическая интоксикация с полиорганными проявлениями: сочетание атрофии и умеренной гипертрофии кардиомиоцитов с дистрофическими изменениями и повреждениями, периваскулярный кардиосклероз, очаговый липоматоз стромы сердца, липоматоз эпикарда, слабовыраженный склероз интрамуральных артерий сердца; хронический гепатит с выраженным фиброзом стромы, с тенденцией к аннулярности, с фолликулообразованием, вакуольная дистрофия печени; спленомегалия, гиперплазия белой пульпы селезенки; склероз поджелудочной железы; микроаденома передней доли гипофиза; фиброз мягких оболочек головного мозга.

Окончательное медицинское свидетельство о смерти:

I. а) острая наркотическая интоксикация T40.2;

г) случайное отравление X42.1.

II. Токсическое действие этанола T51.0.

Хроническая наркотическая интоксикация F19.1.

Заключение.

1. Смерть Ш., 29 лет, злоупотреблявшего при жизни наркотическими средствами, наступила в результате острой сочетанной интоксикации опиоидами и алкоголем, что подтверждается:

— обнаружением в крови смертельных концентраций морфина (1,56 мкг/мл) и этилового спирта (4,8‰);

— морфологическими признаками быстро наступившей смерти;

— морфологическими признаками многократного внутривенного употребления наркотических средств: постинъекционные повреждения, фиброз мягких тканей левой передней локтевой области и срединной локтевой вены;

— характерными патоморфологическими изменениями внутренних органов и мягких тканей, выявленными при микроскопическом исследовании (*экспертом перечисляются конкретные изменения, выявленные в процессе проведения экспертизы*).

2. В данном случае в организме обнаружены два токсиканта, смертельные концентрации каждого из них в отдельности в равной степени могли привести к смерти, поэтому такое сочетанное отравление расценивается как единая химическая травма.

3. Соотношение концентраций кодеина и морфина в моче (менее 0,5), превышение концентрации морфина в моче свыше 0,2 мкг/мл и отсутствие б-моноацетилморфина (как маркера героина) свидетельствуют об отсутствии в исходном принятом веществе кодеина (как источника морфина) и приеме собственно морфина.

4. Превышение концентраций морфина и кодеина в печени над содержанием в крови также является косвенным подтверждением того, что в данном случае имела место острая интоксикация морфином (передозировка), а не хроническое использование высоких доз токсиканта.

Судебно-медицинский диагноз.

Комбинированное основное заболевание.

Сочетанные заболевания.

1. Острая наркотическая интоксикация: обнаружение в крови критической концентрации морфина (0,79 мкг/мл) и кодеина (0,51 мкг/мл).

2. Острая алкогольная интоксикация: обнаружение в крови этилового спирта в концентрации 2,7 ‰ (в моче — 2,4 ‰).

Осложнения основного заболевания. Острое общее венозное полнокровие внутренних органов; темная жидкая кровь в полостях сердца и крупных кровеносных сосудах. Отек легких и головного мозга.

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.

Окончательное медицинское свидетельство о смерти:

I. а) острая наркотическая интоксикация T40.2;

г) случайное отравление X42.1.

II. Токсическое действие этанола T51.0.

Хроническая алкогольная интоксикация F10.1.

Заключение.

1. Смерть И., 28 лет, злоупотреблявшего при жизни алкоголем, наступила вследствие острой сочетанной интоксикации алкоголем и опиоидами, что подтверждается:

— обнаружением в крови этилового спирта в концентрации 2,7 мкг/мл и критической концентрации морфина (0,79 мкг/мл);

— морфологическими признаками быстро наступившей смерти;

— характерными патоморфологическими изменениями внутренних органов и мягких тканей, выявленными при микроскопическом исследовании (*экспертом перечисляются конкретные изменения, выявленные в процессе проведения экспертизы*).

2. В данном случае в организме погибшего одновременно обнаружены два токсиканта в несмертельных (не опасных для жизни) концентрациях, которые, взаимно отягощая (усиливая) действие друг друга, привели к смерти. Такое сочетанное отравление расценивается как единая химическая травма.

2. Случай острого комбинированного отравления оксидом углерода и этиловым алкоголем в состоянии наркотического опьянения.

Судебно-медицинский диагноз.

Комбинированное основное заболевание.

Основные заболевания.

1. Острое отравление угарным газом: обнаружение в крови карбокси-гемоглобина в концентрации 81%; разлитые обильные трупные пятна ярко-красного цвета, розовато-красноватый оттенок мягких тканей, слизистых оболочек и внутренних органов, наличие копоти на слизистых оболочках полости рта, носовых ходов, гортани, трахеи и бронхов.

2. Острая алкогольная интоксикация: обнаружение этилового спирта в крови в концентрации 3,8‰ (в моче — 3,2‰), синюшность и одутловатость кожи лица, шеи и верхней части груди (признак Курдюмова), слизеподобное содержимое в трахее и бронхах, отек ложа и стенки желчного пузыря, бесцветное пищевое содержимое в начальном отделе тонкой кишки (признак Зискинды), переполнение мочевого пузыря.

Фоновое заболевание. Наркотическое опьянение: обнаружение в крови морфина (0,1 мкг/мл) и кодеина (0,02 мкг/мл).

Осложнения основного заболевания. Резкое острое общее венозное полнокровие внутренних органов. Отек легких, мягких оболочек и вещества головного мозга.

Сопутствующие заболевания. Хронический бронхит.

Окончательное медицинское свидетельство о смерти:

I. а) отравление окисью углерода T58.X;

г) случайное отравление X47.X.

II. Токсическое действие этанола T51.0.

Наркотическое опьянение F11.0.

Заключение.

1. Смерть А., 23 лет, находившейся в момент смерти в состоянии наркотического опьянения опиоидами, наступила в результате острого комбинированного отравления угарным газом и алкоголем, что подтверждается:

— обнаружением в крови смертельных концентраций карбоксигемоглобина (81%) и этилового спирта (3,8‰);

— обнаружением в крови пороговой концентрации морфина (0,1 мкг/мл);

— морфологическими признаками быстро наступившей смерти;

— характерными патоморфологическими изменениями внутренних органов и мягких тканей, выявленными при микроскопическом исследовании (*экспертом перечисляются конкретные изменения, выявленные в процессе проведения экспертизы*).

2. В данном случае в организме обнаружены два токсиканта, смертельные концентрации каждого из них в отдельности в равной степени могли привести к смерти, поэтому такое комбинированное отравление расценивается как единая химическая травма.

3. Обнаруженная в крови пороговая концентрация морфина (0,1 мкг/мл) — это минимально действующая, не опасная для жизни концентрация, свидетельствующая только о приеме вещества из группы опиоидов в течение суток до наступления смерти.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ МЕТОДИКИ И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Возможные осложнения методики не выявлены.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДИКИ

Использование предложенной методики позволяет мотивированно и обоснованно устанавливать причину смерти в случаях обнаружения в средах трупа опиоидов и их метаболитов.

Соблюдение данных Методических рекомендаций при проведении судебно-медицинской экспертизы трупа поможет сформулировать мотивированные и научно обоснованные выводы в случаях употребления опиоидов как по медицинским показаниям, так и с немедицинскими целями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Международная Ассоциация по изучению боли (IASP). International Association for the Study of Pain (IASP); 1992. Available at: <http://www.iasp-pain.org>. Accessed November 20, 2015.
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году. Заболеваемость и смертность. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.; 2015.
3. Paice J.A., Bell R.F., Kalso E.A., Soyunnwo O.A. *Cancer Pain: from Molecules to Suffering*. IASP Press; 2010.
4. Веселовская Н.В., Коваленко А.Е. *Наркотики. Свойства. Действие. Фармакокинетика. Метаболизм: Пособие для работников наркологических больниц, наркодиспансеров, химико-токсикологических и судебно-химических лабораторий*. М.: Издательство Триада-Х; 2000.
5. Реестр лекарственных средств России. Доступно по: http://www.rlsnet.ru/fg_index_id_51.htm. Ссылка активна на 30.11.2015.
6. Постановление Правительства Российской Федерации от 30.06.1998 № 681 (ред. от 12.10.2015) «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».
7. Крылова А.Н. Аналитическая и судебно-медицинская оценка ядов при судебно-химических исследованиях биологических объектов. *Судебно-медицинская экспертиза*. 1987;1:41.
8. Felby S., Christensen H., Lund A. Morphine Concentrations in Blood and Organs in Cases of Fatal Poisoning. *Journal of Forensic Sciences*. 1974;3(1):77-81.
9. Uges Donald R.A. TIAFT Reference Blood Level List of Therapeutic and Toxic Substances (last updated 2004). Available at: www.tiaft.org/tmembers/ttvidx.html. Accessed October 6, 2006.
10. Шигеев В.Б., Шигеев С.В. *Судебно-медицинская оценка параметров токсичности опиатов: Методические рекомендации*. М: ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России; 2015.
11. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.05.2010 № 346н «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации».
12. Обезболивание при раке и паллиативное лечение: Доклад комитета экспертов ВОЗ. Женева; 1992.
13. Caraceni A., Hanks G., Kaasa S. et al. Use of Opioid Analgesics in the Treatment of Cancer Pain: Evidence-based Recommendations from the EAPC. *Lancet Oncology*. 2012;13(2):e58-e68.
14. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=119873>. Ссылка активна на 04.11.2015.

15. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. *Анализ наркотических средств*. М.: Издательство Мысль; 1993.
16. Mitchell J.M., Paul B.D., Welch P., Cone E.J. Forensic Drug Testing for Opiates. II. Metabolism and Excretion Rate of Morphine in Humans after Morphine Administration. *Journal of Analytical Toxicology*. 1991;15(2):49–53.
17. Lafolie P., Beck O., Lin Z., Albertioni F., Boreus L. Urine and Plasma Pharmacokinetics of Codeine in Healthy Volunteers: Implications for Drugs-of-abuse Testing. *Journal of Analytical Toxicology*. 1996;20(7):541–546.
18. Schulz M., Iwersen-Bergmann S., Andresen H., Schmoldt A. Therapeutic and Toxic Blood Concentrations of Nearly 1,000 Drugs and Other Xenobiotics. *Critical Care*. 2012;16:136.
19. Freye E. Klinische Indikationsbereiche der Opioid Agonisten, Agonisten-antagonisten and der Reinch Antagonisten. *Schmerz*. 1986;2:44–45.
20. Logan B.K., Smirnow D. Postmortem Distribution and Redistribution of Morphine in Man. *Journal of Forensic Sciences*. 1996;41(2):221–229.
21. Медведев Ю.А. с соавт. Количественная характеристика перемещений крови после смерти методом радиоактивной индикации. *Архив патологии*. 1983;7:72–76.
22. Оксенгендлер Г.И. *Яды и противоядия*. Л.: Издательство Наука; 1982.
23. *Медицинская токсикология: Национальное руководство*. Под ред. Лужникова Е.А. М.: Издательство ГЭОТАР–Медиа; 2014.
24. Беленький М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*. Л.: Издательство Медгиз; 1963.
25. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. *Общие механизмы токсического действия*. Л.: Издательство Медицина; 1986.
26. Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение пробит-анализа в токсикологии и фармакологии с использованием программы MS Excel для учета фармакологической активности при альтернативной форме учета реакций. *Современные проблемы токсикологии*. 2003;4:81–89.
27. *Клиническая фармакология: Национальное руководство*. Под ред. Белоусова Ю.Б., Кукеса В.Г. и др. М.: Издательство ГЭОТАР–Медиа; 2014.
28. Davoli M., Perucci C.A., Forastiere F., Doyle P., Rapiti E., Zaccarelli M., Abeni D.D. Risk Factors for Overdose Mortality: a Case-control Study within a Cohort of Intravenous Drug Users. *International Journal of Epidemiology*. 1993;22(2):273–277.
29. Ашмарин И.П., Стукалов П.В. *Нейрохимия*. М.: «НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН»; 1996.
30. Каприн А.Д., Абузарова Г.Р., Хороненко В.Э., Алексеева Г.С., Костин А.А., Старинский В.В., Алексеев Б.Я. *Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях: Методические рекомендации*. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» Минздрава России; 2015.

31. Абузарова Г.Р. *Диагностика и дифференцированная фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических больных*. М.: Издательство ГЭОТАР–Медиа; 2015.
32. Савва Н.Н., Падалкин В.П., Кумирова Э.В., Поляков В.Г., Николаева Н.М., Притыко А.Г., Масчан А.А. *Фармакотерапия персистирующей боли у детей и подростков и ее нормативно-правовое регулирование при оказании паллиативной помощи: Учебное пособие*. М.: ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России; 2014.
33. Шигеев В.Б., Шигеев С.В. *Меконизм: судебно-медицинские аспекты*. М.: Издательство Новости; 2010.
34. Саломатин Е.М., Горбачева Н.А. с соавт. *Обнаружение морфина, кодеина и диацетилморфина (героина) при судебно-химическом исследовании трупной крови: Пособие для врачей судебно-медицинских экспертов-химиков*. М.: ФГУ «РЦСМЭ» Минздрава России; 2005.
35. Новиков П.И. *Экспертиза алкогольной интоксикации на трупе*. М.: Издательство Медицина; 1967.
36. Капустян А.В., Панфиленко О.А., Серебрякова В.Г. *Судебно-медицинская диагностика острых смертельных отравлений алкоголем: Пособие для врачей судебно-медицинских экспертов*. М.: ФГУ «РЦСМЭ» Минздрава России; 2005.
37. *Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений*. Под ред. Смусина Я.С., Бережного Р.В., Томилина В.В., Ширинского П.П. М.: Издательство Медицина; 1980.
38. Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. *Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов: Справочник*. М.: Издательство Медицинское Информационное Агентство; 2011.