

SECTION 6. TOXICOLOGY

DOI: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.3.6.1

6.1 Характеристика органотоксичних ефектів, обумовлених комбінованим вживанням наркотиків за даними клінічних і судово-медичних досліджень

Вступ. За даними моніторингу, що здійснюють ВООЗ і ООН, у світі приблизно 16 мільйонів людей віком 15-64 років регулярно вживають заборонені наркотики [157], що негативно впливає на здоров'я людини. Разом з тим, зростає немедичне використання рецептурних препаратів (метадон, оксикодон, бупренорфін та ін.), які, в тому числі, вживаються разом з алкоголем, що посилює шкоду для здоров'я [158] та обумовлює високі показники передчасної смерті населення у США та країнах Європейського Союзу внаслідок наркотичних отруєнь (передозувань) [159]. Окрім ризику передозування у споживачів заборонених наркотиків існує загроза швидкого розвитку гострих і хронічних захворювань та, як наслідок, поліорганної недостатності. Ін'єкції заборонених наркотиків, що виготовляються з нестерильних розчинів, подрібнених таблеток і різних домішок призводять до потрапляння в організм широкого спектру хвороботворних мікроорганізмів та токсичних речовин [160].

Встановлення причини смерті, що сталася внаслідок наркотичних отруєнь (передозувань) за участі сучасних наркотичних та психотропних речовин, є складною задачею. Місцеві і системні токсичні ефекти, що формуються внаслідок вживання наркотиків, вкрай різноманітні і поширюються далеко за межі нервової системи. Безпосередні причини, що призводять до смерті, і механізми тонатогенезу також доволі різноманітні, тому їх встановлення має ґрунтуватися на широкому спектрі даних, які збираються як прижиттєво, так і в процесі судово-медичних досліджень [161]. Зокрема, за даними провідних судово-криміналістичних лабораторій США, посмертні судово-токсикологічні дослідження залишаються вкрай складним завданням через розкладання тіла та перерозподіл наркотиків після смерті, що веде до зміни їх концентрації. Існує багато інших факторів, що істотно впливають на якість зразка і результати

токсикологічних досліджень [162, 163]. Тому патогістологічні дослідження є ключовим елементом визначення причини раптової смерті при наркотичних передозування. Разом з тим, аналіз випадків смерті від передозування, що сталися у перші 24 години перебування у лікарні, дозволяє отримати цінну інформацію щодо характеру прижиттєвих патофізіологічних процесів, що призвели до смерті пацієнта, а потім порівняти їх з результатами судово-медичного і судово-гістологічного дослідження. Таким чином, дослідження клініко-патогістологічних паралелей надає цінну інформацію щодо механізмів настання смерті внаслідок наркотичного передозування, і в подальшому може сприяти визначенню ефективних заходів попередження раптової смерті.

Метою даної роботи є аналіз результатів патогістологічних змін в органах людини, що виникли під дією заборонених наркотичних речовин, зокрема при їх комбінованому вживанні.

Було досліджено більше 400 випадків смертельних наркотичних отруєнь; з них 164 випадків смерті в лікарні та 242 – випадки смерті поза стаціонаром. Всі пацієнти отримували медичну допомогу в умовах спеціалізованих токсикологічних відділень КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» (далі – лікарня) в період 2005–2020 рр. з діагнозами: «отруєння наркотиками», «отруєння метадоном», «гостре наркотичне отруєння» (МКХ-10:T40.0-T40.3). Також проаналізовані дані бюро судово-медичних експертиз і судово-гістологічних досліджень за аналогічний період.

В умовах лікарні клінічний діагноз формувався за результатами хіміко-аналітичних досліджень (імунохроматографічний метод, газова хроматографія). Всі пацієнти отримали комплексне обстеження та лікування відповідно вимог МОЗ України (Уніфікований клінічний протокол екстреної медичної допомоги «Гострі отруєння». Наказ МОЗ України від 10.10.2010 р. №897).

Серед 164 пацієнтів, померлих внаслідок гострих наркотичних отруєнь (передозувань) у лікарні, чоловіків було 149 (90,85 %), жінок - 15 (9,14 %), середній вік пацієнтів становив $31,7 \pm 7,6$ років. Всі пацієнти були транспортовані до лікарні бригадами екстреної медичної допомоги в першу добу з моменту

отруєння. Протягом перших 24-х годин померли 60 пацієнтів(36,58 %), 104 - у терміні понад добу (63,42 %).

Клінічні, функціональні і лабораторні дослідження, здійснені у приймальному відділенні лікарні і у відділенні інтенсивної терапії, виявили наступні патологічні стани: церебральна кома, набряк мозку – 158 (96,3 %); дихальна недостатність - 73 випадки (44,5 %); печінкова недостатність– 23 (13,4 %); ниркова недостатність, в тому числі анурія – 14 (8,5 %); синдром тривалої компресії м'яких тканин і рабдоміоліз – 9 (5,4 %); серцево-легенева недостатність, в тому числі набряк легень – 19 (11,5 %); наявність тромбозу, гнійних ран, сепсису - 24 (14,6 %).

За даними клінічних обстежень, з урахуванням попередніх медичних даних (амбулаторних карт, виписок зі стаціонарів тощо) та інформації від родичів, був встановлений спектр супутніх захворювань, а саме: хвороби органів травлення (40,8 %); нервової системи (38,4 %); захворювання печінки інфекційного і неінфекційного характеру (26,8 % та 23,7 % відповідно); захворювань крові і кровотворних органів (20,7 %); захворювання нирок (16,4 %). Серед померлих в стаціонарі хвороби, зумовлені вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), були виявлені у 8,5 %.

Токсикологічний аналіз включав визначення концентрації алкоголю в крові (методом газової хроматографії); застосовувалася токсикологічна панель на наркотики (імунохроматографічний метод) включала: опіоїди, кетамін, метадон, амфетаміни, кокаїн, бензодіазепіни, барбітурати, бупренорфін та ін. речовини. У всіх випадках була наявна документація від органів слідства і прокуратури, що передбачала проведення досліджень для судово-медичних цілей; отже, схвалення комітету з етики чи інституційної наглядової ради не потрібне. Усі процедури, проведені в цьому дослідженні, відповідали етичним стандартам установи та Гельсінкській декларації 1964 року та її пізнішим поправкам або порівнянням етичним стандартам.

Судово-медичний аналіз включав секційні, патогістологічні і токсикологічні дослідження. Здійснено ретроспективний аналіз результатів

патогістологічних досліджень (мікрофотографій) внутрішніх органів трупів пов'язаних зі вживанням наркотиків. Випадки з неповною інформацією про соціальний статус та медичний анамнез, огляд місця смерті, повний розтин, гістологічні аналізи, тест на вміст алкоголю в крові, токсикологічний скринінг зразків сечі були виключені. Розкладені тіла також були виключені з дослідження. У всіх відібраних випадках проведено огляд місця смерті, зовнішній огляд, повний розтин, гістологічне дослідження. Усі розтини були проведені протягом чотирьох днів після встановлення смерті. Усі трупи зберігалися при -4°C . У вибраних випадках застосовувався стандартний протокол збору зразків. Досліджувалися фіксовані у достатній кількості формаліну шматочки тканин легень, нирок, міокарду, головного мозку, печінки, селезінки. Після формалінової фіксації, спиртової проводки та парафінової заливки, зрізи були пофарбовані гематоксиліном та еозином. Препарати досліджувалися за допомогою мікроскопа Olympus CX 41 у прохідному світлі, при збільшенні в 40, 100 та 400 разів.

Характерними гістопатологічними змінами при дослідженні головного мозку було наступне: нерівномірне кровонаповнення артерій, підвищене кровонаповнення вен. В просвіті окремих судин візуалізуються гомогенні блідо-рожеві маси з домішкою еритроцитів. Еритростаз. Просвіти окремих артерій і артеріол химерної форми. Відмічається злущування ендотелію, витончення і потовщення інтими і м'язового шару. Еластична мембрана нерівномірно потовщена з вогнищами гомогенізації. Наявні скупчення навколо окремих судин лімфоцитів і грудочок гемосидерину. У м'якій мозковій оболонці вогнища набряку з лімфоїдно-клітинною інфільтрацією, дрібні вогнища фіброзу. Периваскулярний і перицелюлярний простір розширений. Місцями периваскулярний простір розпушений. Нейропіль пористий. Гіперплазія глії, подекуди з формуванням гліальних вузликів. Наявні дистрофічні зміни нервових клітин з їх набуханням і хроматоліз, утворення клітин-тіней. Зазначені морфологічні зміни є підґрунтям, що пояснює підвищену чутливість мозку до гіпоксії.

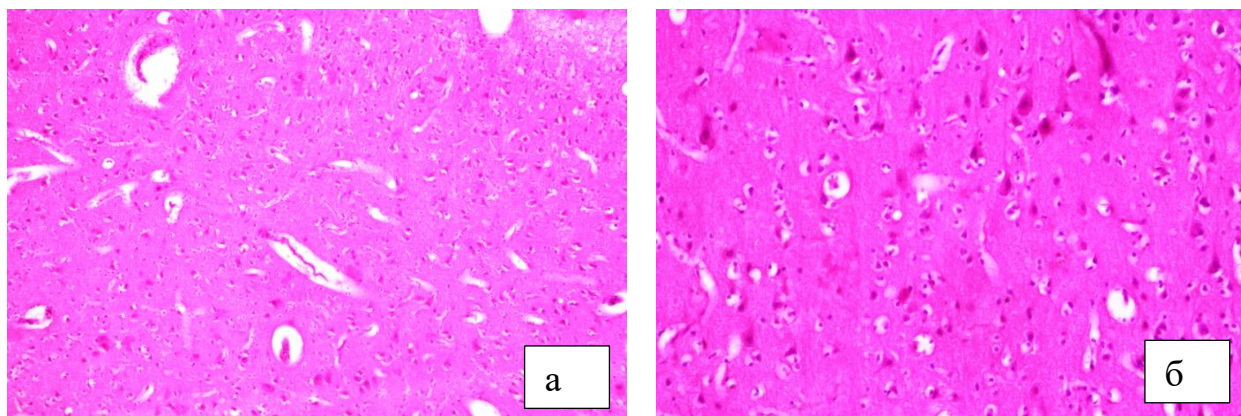


Рисунок 1. Головний мозок. Гематоксилін-еозин (а – зб. X 100, б - зб. x 400).

Під час дослідження головного мозку (рис. 1, а, б) демонструються наступні зміни: помірного ступеню виражений периваскулярний і перицелюлярний набряк, різке повнокров'я судин мікроциркуляторного русла з наявністю складж-феномену і поодиноких фібринових і змішаних тромбів в дрібних судинах; в окремих полях зору спостерігалася лімфо-лейкоцитарна інфільтрація судинної стінки перивазальним розташуванням еритроцитів і нечисельними лейкоцитами; дрібні вогнища крововиливу в тканини головного мозку; дистрофія окремих нейронів; набряк і повнокров'я судин довгастого мозку. В судинах головного мозку спостерігалися дистрофічні зміни ендотелію, дезорганізація сполученої тканини та склероз їх стінок. Зміни в нейронах демонстрували дистрофію: хроматоліз, каріо- та цитоліз, розпад відростків, з наступним зональним їх зниканням.

Патологія органів серцево-судинної системи є поширеним ускладненням серед осіб, які вживають заборонені, зокрема дизайнерські наркотики. Наприклад, психостимулятори (амфетамін, метамфетамін, екстазі, мефедрон та ін.) проявляють свою токсичну дію через вивільнення катехоламінів. Дегенерація міоцитів, гіпертрофія, некроз і фіброз є типовими патогістологічними ознаками у випадках раптових смертей, пов'язаних зі зловживанням психостимуляторів. Наприклад, потенційно летальна серцева патологія у людей, які зловживають метамфетаміном, супроводжується

розшаруванням аорти, інфарктом міокарда, кардіоміопатією, атеросклерозом і синдромом раптової смерті внаслідок зупинки серця. У пацієнтів, які були госпіталізовані через передозування метамфетаміном, були наступні клінічні прояви: брадикардія, тахікардія, аритмія, фібриляція передсердь, міокардит і кардіоміопатія, ознаки серцевої недостатності.

Патологія артеріо-венозної системи також типова для споживачів канабісу і марихуани. Порушення серцевого ритму у формі фібриляції передсердь, гострий інфаркт міокарда, кардіоміопатія, транзиторні ішемічні атаки, інсульт, артеріїти і раптова смерть внаслідок асистолії є проявами глибокої цереброваскулярної та серцево-судинної патології, що є наслідком тривалого куріння марихуани.

Тривале вживання героїну викликає розвиток фіброзних змін міокарда. Типовими змінами у міокарді для опіїдної наркоманії є наступне: знижене кровонаповнення артерій, нерівномірне наповнення вен. Лейкостаз, лейкопедез. Склероз стінок поодиноких міокардіальних артерій, в частині переорієнтації ядер ендотелію у вигляді частоколу. У стінці поодиноких артерій відмічається периваскулярна лімфогістіоцитарна інфільтрація. Місцями набряк строми з наявністю лімфогістіоцитів. Подекуди виявляються кардіоміоцити з нерівномірно вираженою поперечною смугастістю, набуханням і лізисом міофібрил, гомогенизацією саркоплазми, в окремих - з відкладенням золотистого пігменту (ліпофусцину) в цитоплазмі. Наявний периваскулярний липоматоз. Вогнища міофрагментації і аномального розташування м'язових волокон.

Дослідження міокарду демонструє виразні дистрофічні та склеротичні зміни, в стінках судин мікроциркуляторного русла, мав місце периваскулярний кардіосклероз, лізис, атрофія, метаболічні та контрактурні ураження кардіоміоцитів із наступним кардіосклерозом, лімфогістіоцитарна інфільтрація.

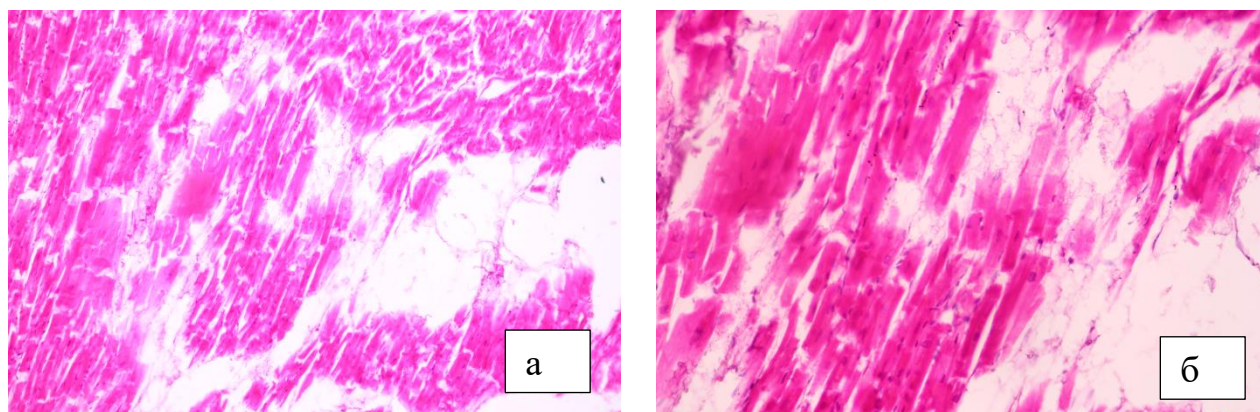


Рисунок 2. Міокард. Гематоксилін-еозин (а - зб. х 100, б - зб. х 400).

При дослідженні міокарду (рис. 2, а, б) спостерігалось різке повнокров'я судин (еритроцитарністази, сладж-феномен), крайове стояння лімфоцитів і поодиноких лейкоцитів з перивазальним розташуванням; хронічний дифузний, переважно лімфоцитарний міокардит. Результати дослідження свідчать про наявність клінічних ознак ендокардиту.

Гістопатологічні прояви патології, що виникає в легеневій системі вкрай різноманітні. Легеневий шлях введення заборонених наркотиків є одним із найважливіших факторів у виникненні легеневих ускладнень. Систематичний і інгаляційний вплив заборонених наркотиків викликає системні пошкодження у легеневій системі. Пульмотоксичні ефекти виникають на тлі вживання заборонених наркотиків в результаті прямого гострого ураження легень, через реакції гіперчутливості або сповільненої відповіді, що представляє собою синдром реактивної дисфункції дихальних шляхів, або рак легень. Прямий хімічний вплив обумовлює реактивність тканини легень, зокрема активність альвеолярних макрофагів і нейтрофілів, що провокують каскад цитокінів (інтерлейкінів - IL, фактору некрозу пухлин - TNF) і вільних радикалів, які додатково викликають пошкодження легень.

На характер і рівень ураження легень впливають такі фактори, як: місце відкладення вдихуваних речовин, розчинність у воді або в рідинах дихальної системи, а також розмір їхніх часток. Надто малі частинки ($<0,1$ мкм) відкладаються в усіх легенях; дрібні частинки ($<2,5$ мкм) можуть досягати

альвеол, тоді як більші великі ($<2,5-6$ мкм) переважно впливають на бронхіальне дерево. Деякі препарати діють як системні токсиканти та змінюють газообмін шляхом руйнування або потовщення альвеолярних перегородок. Наприклад, нами спостерігалися випадки утворення бронхоектазів і згодом спонтанного пневмотораксу внаслідок куріння марихуани, що супроводжується глибоким вдиханням токсичного диму і його затримкою у легенях. Крім того, куріння марихуани, контамінованої грибами, за допомогою курильних пристроїв без фільтру, провокує розвиток інфекційних хвороб органів дихальної системи. У деяких випадках біопсія бронхів курців марихуани демонструє гістологічні зміни, що мають передракові ознаки.

Синдром Мендельсона, респіраторний дистрес-синдром легень і пневмонія внаслідок аспірації шлункового вмісту є найпоширенішими легенеvim ускладненням, пов'язаним із забороненими наркотиками, особливо опіоїдами. Некардіогенний набряк легень є основним ускладненням майже у всіх фатальних випадках передозування опіоїдів (метадону, героїну), кокаїну та психостимуляторів. При хронічному вживанні шляхом вдихання крек-кокаїну викликає специфічний легеневий синдром, що супроводжується задишкою і лихоманкою.

При гістологічному дослідженні легень споживачів курильних наркотиків можна побачити дифузне пошкодження альвеол і гіалінової мембран. Також куріння кокаїну викликає кровохаркання і альвеолярні крововиливи. Доволі рідкісним ускладненням зловживання кокаїном є септична емболія, яка призводить до утворення у легенях запальних вузлів. Відомо, що продукти згоряння канабісу можуть бути канцерогенними та викликати інтерстиціальне захворювання легень, що підтверджується виявленням імуногістохімічних маркерів канцерогенної дії марихуани та кокаїну на слизову оболонку бронхів.

Незаконні наркотики виготовляються в підпільних лабораторіях з використанням недорогих, легкодоступних прекурсорів, кислот, лугів та інших органічних і летких розчинників, включаючи оцтовий ангідрид, оцтову кислоту, соляну кислоту, бікарбонат натрію, йод, червоний фосфор, ацетат свинцю,

бензин, ефір, барвники, тальк та ін. Вдихання заборонених наркотиків, що містять корозійні або інші токсичні домішки, сприяє пошкодженню дихальних шляхів. Подразнення слизової оболонки горла, пневмоніт, задишка, набряк легенів, фіброз, бронхоспазм і загострення астми, гостра дихальна недостатність, стимуляція неспецифічних запальних процесів є основними наслідками для здоров'я, обумовленими дією домішок, що містяться у складі вуличних наркотиків.

Багато домішок і розріджувачів додають до зловживання речовинами для багатьох цілей, таких як збільшення обсягу, посилення фармакологічного ефекту заборонених наркотиків або полегшення вживання заборонених наркотиків. Тальк (гідратований силікат магнію), кукурудзяний крохмаль, пісок, скляні кульки, мікрокристалічна целюлоза, маніт, цукор і борошно є звичайними домішками, які додають до вуличних наркотиків, особливо героїну, для збільшення ваги та об'єму кінцевого продукту. Окрім наповнювачів, існують домішки іншого походження, які утворюються під час процесу виробництва заборонених наркотиків, та інші активні фармацевтичні інгредієнти (наприклад, фентаніл), які навмисно додаються до речовин, які зловживають, є одними з найважливіших факторів, що викликають ураження легень. Тальк є одним із загальних наповнювачів і мастил для виготовлення таблеток у фармацевтичній промисловості. Внутрішньовенні ін'єкції або інсуфляції подрібнених таблеток або ліків призводять до осідання частинок у легенях. Гранульоми, що утворюються внаслідок присутності стороннього тіла, артеріальна обструкція, васкуліт та ін. призводить до інтерстиціального захворювання легенів. Так, талькоз або пневмоконіоз є поширеним серед наркоспоживачів ускладненнями. У наших попередніх публікаціях ми вказували, що внутрішньовенне введення деяких подрібнених пероральних препаратів, таких як метилфенідат, метадон, кокаїн, діазепам, оксиморфон і героїн, може викликати легеневий талькоз.

Неодноразово в умовах лікарні, при обстеженні пацієнтів з ін'єкційною наркоманією, спіральна комп'ютерна томографія легенів виявляла двосторонні ділянки мікровузликів, а в біоптатах, які вилучалися під час бронхоскопії легень,

спостерігалася гранулематозна реакція, гігантські клітини та сторонні тіла, що вказувало на талькоз.

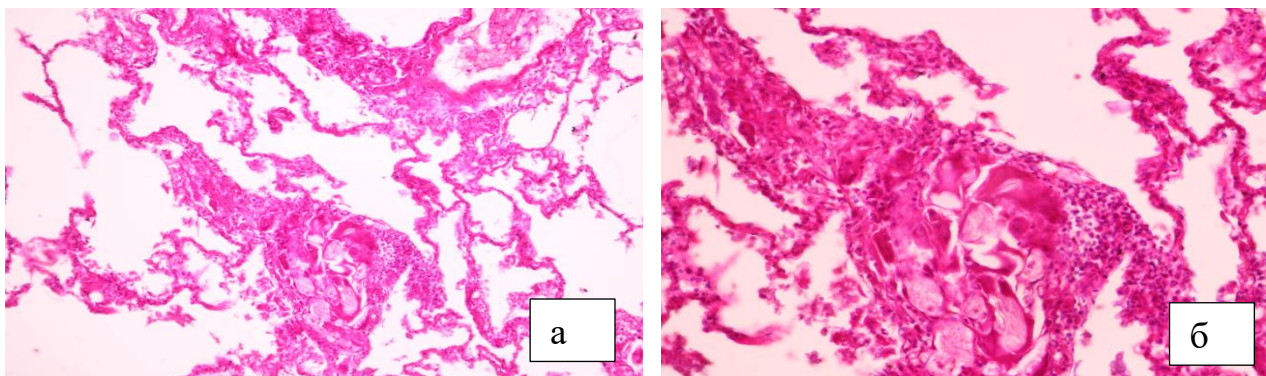


Рисунок 3. Легеня. Гематоксилін-еозин (а - зб. х 100, б - зб. х 400).

За результатами досліджень випадків смерті внаслідок передозувань опіоїдами (метадон, героїн) найчастіше виявлялися гнійний ендобронхіт, пневмонія (рис.3, а, б): в просторі розширених альвеол спостерігалася велика кількість гемосідерофагів; поодинокі скупчення відшнурованого бронхіального епітелію; в окремих полях зору в альвеолах виявлялися гіалінові мембрани; різке повнокров'я судин мікроциркуляторного русла, поодинокі змішані тромби в їх просвіті, дрібні вогнищеві крововиливи.

У випадках швидкої смерті (до 6 годин з моменту госпіталізації) у легенях спостерігалася повнокров'я, крововиливи в альвеоли, набряк міжальвеолярних перетинок, піниста набрякова рідина в альвеолах; десквамація альвеолоцитів, обструкція отворів дрібних бронхів та бронхіол десквамованими епітелієм слизової оболонки. Типовими ознаками ураження легень у померлих внаслідок передозування опіоїдів є: нерівномірне кровонаповнення артерій, підвищене кровонаповнення вен. У деяких судинах мікроциркуляторного русла еритроцитарні та змішані тромби, еритростаз. Гіпертрофія медії дрібних і середніх гілок легневих артерій та звуження їх просвітів. Виявляються гігантоклітинні ненекротизуючі гранульоми, розташовані в стінках дрібних гілок легневих артерій, периваскулярно та в інтерстиції тканини легенів, що містять

кристали тальку в цитоплазмі гігантських клітин сторонніх тіл та в позаклітинному матриксі, а також складаються з мононуклеаров, лімфоцитів і багатоядерних гігантських клітин сторонніх тіл. Осередки дрібновогнищевих крововиливів в інтерстиції та просвіті альвеол. Епітелій бронхів десквамирований. Наявні вогнища гострої альвеолярної емфіземи і дисателектазу.

Слід зазначити, що морфологічна картина ураження легень, в тому числі, залежала від виду наркотичного засобу, тривалістю наркоманії та наявністю супутньої патології. У випадках смерті від наркотичної коми у легенях спостерігалось повнокров'я, крововиливи в альвеоли, набряк міжальвеолярних перетинок, піниста набрякова рідина в альвеолах; десквамація альвеолоцитів, обструкція отворів дрібних бронхів та бронхіол десквамованими епітелієм слизової оболонки. Стан тканини легень підтверджує наявність морфологічного субстрату для швидкого розвитку набряку легень та гострої серцево-легеневої недостатності.

Гострий або тривалий вплив заборонених наркотиків призводить до специфічних ускладнень з боку нирок. Так, за даними світового моніторингу наркотиків та наркозалежності, майже 20% випадків гострого пошкодження нирок (ГПН) у суспільстві викликані наркотиками. Залежність від опіоїдів може призвести до ураження нирок різними шляхами, наприклад, до гострого гломерулонефриту, спричиненого інфекцією, що передається через кров через забруднені голки, та ГПН, спричиненого нетравматичним рабдоміолізом. ГПН, спричинене вживанням метадону, зазвичай є наслідком гіпоксії, гіповолемії, електролітними і метаболічними порушеннями та рабдоміолізом.

Поширення метадонової наркоманії в Україні вплинуло на патологію нирок. Нелегальний метадон може впливати на нирки як прямо, так і опосередковано. Наприклад, гемодинамічні зміни у нирках, дегенерація клубочкового матриксу, атерогенез, окислювальний стрес, що супроводжується утворення активних форм кисню, є основними причинами виникнення нефропатії, обумовленій вживанням кокаїну. Біопсія нирок осіб, які зловживали

кокаїном протягом багатьох років, виявляла помірний інтерстиціальний фіброз нирок. Існують особливості у патогенезі нефропатії, асоційованої з героїном, наприклад: наявність специфічних домішок у складі героїну, які викликають реакції «антиген-антитіло», хронічні інфекції (гепатити В і С), і гострі інфекції, що обумовлюють гострий гломерулонефрит.

Ураження нирок, пов'язані зі зловживанням опіоїдами проявлялися як фокальний сегментарний гломерулонефрит і мембранопроліферативний гломерулонефрит. Проте, гістопатологічні зміни нирок більше залежать від характеру інфекційного процесу, а не від виду наркотика, так як останніми роками серед наркоспоживачів переважає полінаркоманія.

У посмертних дослідженнях нирок у багатьох випадків смерті внаслідок передозування заборонених наркотиків, виявлялися: інтерстиціальний фіброз, атрофія каналців, кальцифікація ниркової паренхіми та гіпертонічна ішемічна нефропатія. Так, утворення кальцифікатів та інтерстиціальне запалення, пов'язані з внутрішньовенним вживанням кустарно виготовлених наркотиків.

Наприклад, синтетичні канабіноїди є одними з наркотичних речовин, що викликають ураження нирок. Синтетичні канабіноїди, відомі як «Spice» або «K2», розчиняються та розпилюються на рослинні препарати. Вони продаються як розслаблюючі добавки для ванн або освіжувачі повітря. При прижиттєвому УЗД нирок у споживачів синтетичних канабіноїдів діагностували підвищену кортикальну ехогенність і двостороннє симетричне розширення мисок. При гістологічному дослідженні виявляли гострий тубулярний некроз та гострий інтерстиціальний нефрит. У більшості випадків у споживачів психостимуляторів (метамфетамін, амфетамін, екстазі, мефедрон тощо) спостерігався нетравматичний рабдоміоліз внаслідок гіпертермії і прямого токсичного ефекту на м'язи.

Опіоїди можуть знижувати функцію нирок шляхом зниження швидкості клубочкової фільтрації. Зниження системного артеріального тиску, викликане дією на μ -опіоїдні рецептори, може спричинити підвищення секреції антидіуретичного гормону, що викликає посилення центрального симпатичного

тонусу і призводить до зниження ниркової перфузії. Крім того, такі препарати, як нелегальний метадон, можуть спричинити набряк легень, а нирки дуже чутливі до гіпоксії та реагують на неї через активацію запальних клітин. З метадоном пов'язують специфічні процеси, що обумовлюють розвиток нефропатії і ГПН. Можливе гостре ураження нирок на тлі кислотно-лужних порушень, що виникли внаслідок пригнічення гемодинаміки та дефіциту об'єму, такі ефекти можуть спостерігатися при дозі метадону від 90 мг. Типовим є ліпідоз нирок, накопичення ліпідів у клубочках та канальцях. Також типовим є амілоїдоз нирок, зокрема вторинний амілоїдоз як наслідок тривалого вживання ін'єкційних наркотиків. Повторні бактеріальні інфекції, особливо ті, що пов'язані зі шкірою та м'якими тканинами, провокують розвиток амілоїдозу при внутрішньовенному вживанні метадону. Нефротичний синдром, протеїнурія і згодом ниркова недостатність є типовими клінічними проявами амілоїдозу, що супроводжує ін'єкційну наркоманію.

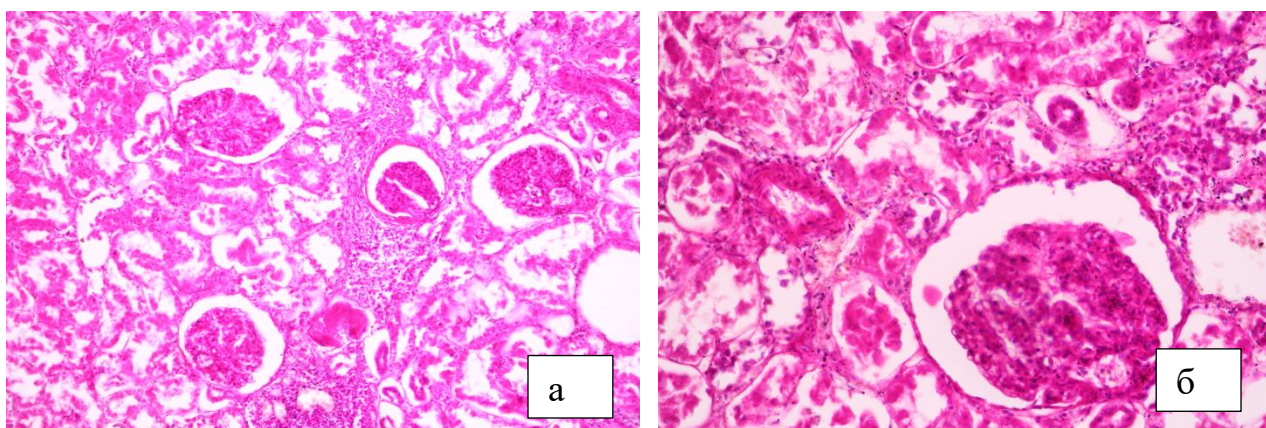


Рисунок 4. Нирка. Гематоксилін-еозин (а - зб. х 100, б - зб. х 400).

Результати дослідження тканини нирки (рис. 4, а, б): різко виражене повнокров'я мозкового і коркового шарів; клубочки з помірним повнокров'ям капілярних петель; проксимальні і дистальні канальці із ознаками зернистої дистрофії епітелію; набряк епітелію судин мікроциркуляторного русла; ознаки стази і сладж-феномену.

На мікропрепаратах нирок осіб, померлих від опіюїдних отруєнь, зазвичай, присутні наступні ознаки: знижене кровонаповнення артерій, нерівномірне - вен. Еритростаз. Склероз стінки окремих артеріол. У значній кількості клубочків мезангіо-ендотеліальна проліферація. Склероз частини клубочків. У корковій речовині дрібні вогнища лімфоїдноклітинної інфільтрації. Зернистість, розпушення ендотелію проксимальних каналців, в деяких клітинах з ознаками фіброзу і некрозу. В просвіті каналців виявляються клітини десквамованого епітелію, в деяких - гомогенні блідо-рожеві маси. Вогнищевий набряк строми в мозковій речовині. Типовими проявами також є: різко виражене повнокров'я мозкового і коркового шарів; клубочки з помірним повнокров'ям капілярних петель; проксимальні і дистальні каналці із ознаками зернистої дистрофії епітелію; набряк епітелію судин мікроциркуляторного русла; ознаки стазу і сладж-феномену.

Заборолені наркотики часто виникають ускладнення з боку печінки. Гепатоцити забезпечують біотрансформацію багатьох ліпофільних речовин, у процесі метаболізму яких можуть відбуватися ультраструктурні зміни гепатоцитів і пошкодження печінки. Гепатотоксичність, викликана наркотиками, має різні механізми виникнення. Наприклад, за результатами аутопсії осіб, які зловживають героїном, у печінці спостерігали вакуолярну дегенерацію, наявність малих і великих вакуолей всередині гепатоцитів, жирові зміни гепатоцитів, цироз, хронічний активний гепатит, хронічний персистуючий гепатит і вірусний гепатит В. Типовими ознаками для тривалого споживання кетаміну є розширення жовчних протоків, мікроскопічне пошкодження жовчних протоків, значний фіброз печінки та гепатобіліарна хвороба, схожа на склерозуючий холангіт [164]. На початку 1990-х років на ізольованих гепатоцитах людини було встановлено, що гепатотоксичність героїну і метадоному проявляється за присутності етанолу; який знижує швидкості синтезу сечовини, метаболізм глікогену та накопичення внутрішньоклітинного пулу глутатіону, що супроводжується одночасним підвищенням (до 40%) рівня цитохрому Р-450 [165]. Також, раніше було встановлено, що δ-опіюїдні

рецептори, які, як відомо, вносять значний внесок у клітинний розвиток і знаходяться у великій кількості в тканині печінки, впливають на ініціацію та прогресування захворювань печінки у наркоспоживачів. Хронічне запалення та лімфоплазмоцитарна інфільтрація може бути результатом реакції клітин печінки в тому числі і на гіпоксію, спричинену дією метадону на ЦНС та легені (набряк легень). В нашому дослідженні характерними були ознаки тривалого токсичного ураження печінки, так, серед померлих у третини були наявні морфологічні ознаки хронічного гепатиту з проявами цитолізу та холестазу.

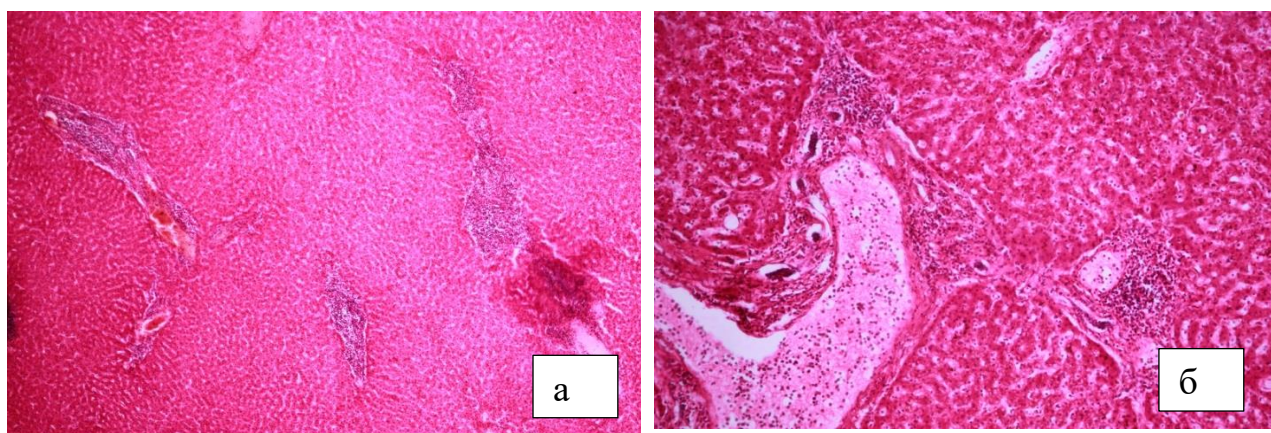


Рисунок 5. Печінка. Гематоксилін-еозин (а - зб. х 100, б - зб. х 400).

Під час мікроскопічного дослідження в паренхімі печінки виявлялися дистрофічні зміни у вигляді вакуолізації, в окремих випадках - явища осередкової білкової та дрібнокраплинної жирової дистрофії, фокальні некрози, інфільтрація. Спостерігалось повнокров'я центральних печінкових венул та міждолькових венозних гілок ворітної вени у складі міждолькових тріад (рис. 5, а, б). У судинах виявлялися змішані та фібринові тромби. У синусоїдах відмічалось набухання ендотеліальних клітин, помірний набряк перисинусоїдальних просторів (рис. 5, б). У печінці у всіх випадках виявлявся портальний мононуклеарний гепатит із значним вмістом в інфільтратах лімфоцитів і макрофагів, або з формуванням лімфо-макрофагальних гранульом у паренхімі печінки, іноді з появою гермінативних центрів. Особливістю такого гепатиту є те, що він не має ознак фіброзу портальних трактів.

Відомо, що багаторазове вживання наркотиків опійної групи майже у 100% випадків супроводжується морфологічними патологічними змінами тканини печінки [164]. Ці зміни часто мають характер хронічного персистуючого гепатиту з ознаками портального мононуклеарного гепатиту із значним вмістом в інфільтратах лімфоцитів і макрофагів, або з формуванням лімфомакрофагальних гранульом у паренхімі печінки, іноді з появою гермінативних центрів. Особливістю такого гепатиту є те, що у опійних наркоманів, що переважно споживають натуральний опій (морфін, макова соломка), він не має ознак фіброзу портальних трактів. Проте, комбінований прийом опіоїдів з іншими наркотичними речовинами і алкоголем змінює характер патологічних змін у тканині печінки. Так, у пацієнтів з тривалим анамнезом споживання нелегального метадону і алкоголю була виявлена виражена інфільтрація тканини печінки лімфоцитами малих розмірів, що поєднувалася з портальним фіброзом та в окремих випадках помірною проліферацією жовчних каналців. Морфометричний аналіз біоптатів печінки виявив синусоїдальну дилатацію, запальні та фібротичні зміни термінальної печінкової вени. Крім того, відмічали склеротичні зміни від розширення портальних трактів за рахунок фіброзу і до початкових ознак порушення часткової будови, що свідчить про перехід до цирозу. Фіброз є типовою реакцією при хронічному ураженні печінки, викликану в тому числі і іншими причинами, включаючи персистуючі вірусні інфекції, прийом антиретровірусних препаратів, нестероїдних протизапальних засобів та ін. Так, зміни печінки при інтоксикації, зумовленої тривалим прийомом метадону і алкоголю, характеризувалися наявністю ознак токсичного впливу на паренхіму органу, дисциркуляторними розладами, схильністю до фіброзування, явищами хронічної інтоксикації.

Попередніми дослідженнями встановлено, що у препаратах печінки осіб з тривалим періодом споживання опіоїдів виявляються перипортальні інфільтрати, що склалися з лімфоїдних, гістіоцитарних, нейтрофільних елементів і супроводжувалися явищами набухання гепатоцитів, холестазом, повнокрів'ям; у синусоїдах спостерігалось набухання клітинної мембрани і

внутрішньоклітинний набряк ендотелію. Підтвердженням глибини структурних ушкоджень гепатоцитів є помірна лімфомоноцитарна інфільтрація портальних трактів, збільшення кількості та активності клітин Купфера, дегрануляція частини клітин [166].

Прогресивне поширення практики одночасного споживання метадону і алкоголю підвищує ризик виникнення гепатотоксичних ефектів, зокрема пришвидшуючи розвиток фіброзу і цирозу. Враховуючи багатофакторність впливу, обумовленого прямим токсичним впливом наркотичних речовин, гіпоксією, вірусними інфекціями і наявністю супутніх захворювань, вплив синтетичних опіоїдів і алкоголю на формування патології печінки залишається областю, яка потребує додаткових досліджень.

Гістопатологічні ознаки ураження селезінки за дії нелегальних наркотиків групи опіоїдів (героїн, метадон, фентаніл та ін.) також мають особливості.

При дослідженні селезінки під час аутопсії виявляється характерні ознаки: повнокров'я; гіперплазії лімфоїдних фолікулів з утворенням гермінтативних центрів з макрофагальною реакцією всередині, що є ознакою антигенної стимуляції. У гермінтативних центрах спостерігаються каріорексис і фагоцитоз макрофагами уламків ядер загиблих лімфоцитів, що свідчить про оновлення популяції лімфоцитів та передачу інформації про антиген, який надходить до організму. В світлих центрах лімфоїдних фолікулів виявляється накопичення ШК-позитивного матеріалу що є відображенням посиленого антитілоутворення та затримки у цій зоні надлишку антитіл. В паракортикальних зонах лімфатичних вузлів виявляється гіперплазія лімфоцитів із формуванням у них лімфоїдних фолікулів, що є ознакою імунних реакцій Т-клітинного імунітету або реакції гіперчутливості сповільненого типу. Лімфоїдно-макрофагальні інфільтрати або гранульоми портальних трактах печінки, стромі нирок, міокарда, які спостерігаються у опійних наркоманів, також є морфологічним субстратом гіперчутливості сповільненого типу. Морфологічні ознаки дають підставу підтвердити інформативність та чутливість розрахункових лейкоцитарних

індексів інтоксикації та показників клітинного імунітету при визначенні стану гомеостазу у даної групи пацієнтів.

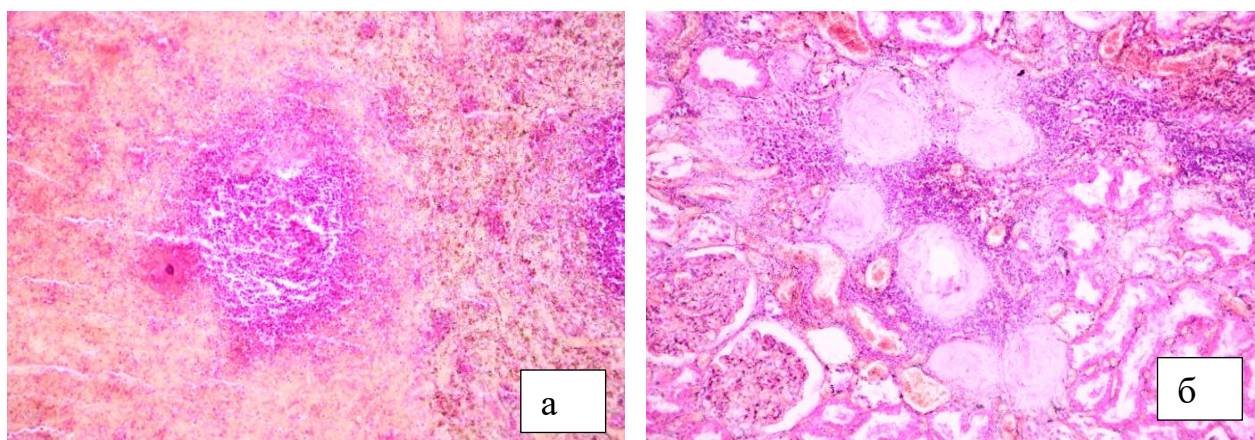


Рисунок 6. Селезінка. Гематоксилін-еозин (а - зб. х 100, б - зб. х 400).

На мікрофотографії селезінки (рис. 6, а, б) спостерігалось: червона пульпа повнокровна; гіперплазія частини лімфоїдних фолікулів з утворенням великих гермінативних центрів з макрофагальною реакцією всередині. Вцілому, спостерігалась виразна гіперплазія лімфоїдних фолікулів із утворенням великих гермінативних центрів з макрофагальною реакцією, що є ознакою антигенної стимуляції та морфологічним субстратом гуморального імунітету. У гермінативних центрах спостерігався каріорексис і фагоцитоз макрофагами уламків ядер загиблих лімфоцитів.

Особливим ускладнення наркотичного передозування є розвиток синдрому тривалої компресії м'язих тканин та як наслідок – рабдоміолізу.

Рабдоміоліз означає деструкцію скелетних м'язів і характеризується витоком вмісту м'язових клітин, міоглобіну, саркоплазматичних білків (креатинкінази, лактатдегідрогенази, альдолази, аланіну та аспартатамінотрансферази) і електролітів у позаклітинний простір та у системний кровообіг. Біохімічні зміни у крові можуть варіювати від легкого підвищення креатинінфосфокінази (КФК) до компартмент-синдрому, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, пігментно індукованого гострого ураження нирок, гострої серцево-судинної недостатності [167, 168].

Лабораторна діагностика рабдоміолізу вказує на підвищення рівня КФК у сироватці крові, що зазвичай перевищує верхню межу норми у три-п'ять разів від 100 до 400 МО/л (приблизно 1000 МО/літр). Рабдоміоліз часто призводить до гострої ниркової недостатності. Характерні клінічні ознаки рабдоміолізу включають міалгію, м'язову слабкість і набряк м'язів, які розвиваються від декількох годин до днів. Серед пацієнтів 65% повідомили про м'язовий біль, а 35% відчули набряк м'язів, проте пігментурія була зареєстрована у 30% випадків.

Вживання алкоголю і наркотиків, що призводить до тривалого сну у незмінній позі, є найбільш поширеною причиною розвитку рабдоміолізу токсичного генезу. Наш досвід демонструє, що гострий та/або хронічний вплив алкоголю та заборонених наркотиків є найбільш поширеним пусковим фактором рабдоміолізу: більше 80% госпіталізованих пацієнтів із КФК >5000 Од/л мали у анамнезі зловживання алкоголем та психоактивними речовинами. Серед наркотичних речовин, що обумовили рабдоміоліз лідерами є нелегальний метадон, героїн, кокаїн, метамфетамін, екстазі та ЛСД, прийом психостимуляторів обумовив рабдоміоліз на тлі гіпертермії та ригідності м'язів.

Оскільки пацієнти з рабдоміолізом можуть перебувати у приглушеному та коматозному стані внаслідок токсичного та метаболічного впливу, клініцисти повинні передбачати рабдоміоліз та проводити скринінг цього стану шляхом перевірки рівню сироваткової КФК.

Окремі рецептурні лікарські засоби також можуть бути причиною рабдоміолізу. Наприклад, антипсихотичні препарати, що викликають злоякісний нейрорептичний синдром, є помітною причиною рабдоміолізу у дорослих і дітей. Серед психіатричних препаратів антидепресанти також часто асоціюються з рабдоміолізом. Застосування статинів при гіпотиреозі підвищує ризик рабдоміолізу, особливо ті його форми, що метаболізуються CYP_{3A4} (симвастатин, аторвастатин і правастатин). Ризик рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні інших препаратів, що метаболізуються CYP₄₅₀,

включаючи блокатори кальцієвих каналів, аміодарон, антибіотики групи макролітів та інгібітори ВІЛ-протеази та ін.

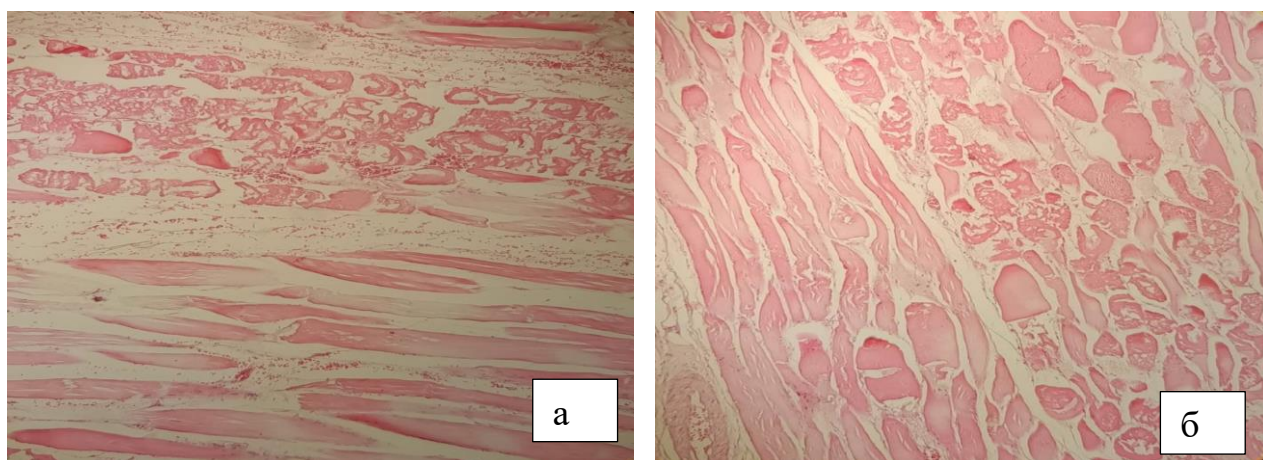


Рисунок 7. Скелетні м'язи. Гематоксилін-еозин X 100.

На мікрофотографії препарату скелетних м'язів (рис. 7, а, б) спостерігається: вогнища коагуляційного некрозу, набряк, розпад і гомогенізація м'язових волокон аж до повного зникнення фібрилярних структур (а); повнокрів'я, сладжі еритроцитів, тромби у мікроскопічних судинах, набряк перимізію, явища запальної інфільтрації (б).

Рабдоміоліз може виникнути внаслідок електролітних порушень (гіпокаліємія, гіпофосфатемія, гіпонатріємія та гіпернатріємія) на тлі ендокринних захворювань, таких як діабет, дисфункція щитовидної залози, первинний гіперальдостеронізм, нецукровий діабет і дисфункція гіпофіза та ін. Випадки рабдоміолізу також асоціюються з електролітними порушеннями (головним чином гіпокаліємією та гіпонатріємією) на тлі зловживання проносними та діуретиками.

Слід зазначити, що клінічні і патогістологічні прояви системного токсичного процесу далеко не завжди залежать від групи наркотиків. В багатьох випадках патогістологічні прояви обумовлені тривалістю наркотичної хвороби, що згодом формує різноманітні картини поліорганних уражень. Про хронічне внутрішньовенне вживання наркотиків зазвичай свідчать: легенева гранульома,

гломерулосклероз, пошкодження аксонів нейронів і нейроваскулярні зміни, серцеві інтерстиціальні лімфоцитарні інфільтрати та ін. Крім того, деякі гістологічні зміни безпосередньо вказують на присутність тривалого споживання лікарських засобів, які належать не тільки до психотропних речовин, а й до засобів симптоматичного лікування хронічного болю, або запальних процесів (протисудомні засоби, периферичні міорелаксанти, кортикостероїди, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, антибіотики, антикоагулянти та дезагреганти, та ін.), що також необхідно враховувати при здійсненні диференціальної діагностики визначенні причин смерті.

За даними мета-аналізу, люди, які вживають заборонені опіоїди (насамперед – героїн), мають високі показники смертності та захворюваності, причому стандартизований за віком ризик смертності в 4-15 разів перевищує показник у загальній популяції [169]. Наприклад, у Великій Британії люди, яких наркологічні центри та органи кримінального правосуддя визнали залежними від опіоїдів, мають у шість разів більший ризик передчасної смерті [170]. Слід зазначити, що реальний рівень захворюваності у когорті наркоспоживачів визначити доволі складно, більшість даних стосується наявності вірусних інфекцій, що передаються через кров, і проблем психічного здоров'я. Незважаючи на те, що передозування є окремою специфічною причиною смерті серед споживачів заборонених наркотиків, зазвичай на таку смерть припадає менше половини смертей у загальній когорті наркоспоживачів [171].

Багато досліджень свідчать про те, що захворювання серцево-судинної і респіраторної систем, а також хвороби печінки і нирок значно впливають на високий рівень передчасної смерті серед людей, які вживають наркотики, і складають дедалі більшу частку з віком. Зазначені хвороби поширені серед всього населення і, нажаль, сьогодні їхній внесок у формування показників захворюваності і смертності серед наркоспоживачів залишається остаточно невідомим. Проте, доведено, що споживачі заборонених наркотиків, мають надзвичайно високий відносний ризик отримати передозування, захворіти на гепатит С, ВІЛ та психічні хвороби. Так, деякі захворювання, зокрема гепатит С,

у багатьох країнах з високим рівнем доходу стали безпосередньо пов'язуватись із вживанням заборонених наркотиків. Тому, державні і громадські ініціативи щодо лікування та зменшення шкоди для покращення здоров'я людей, які вживають наркотики, переважно зосереджені на цій сфері. Однак, серцево-судинним захворювання, які можуть спричинити більшу абсолютну захворюваність і смертність, але мають нижчий відносний ризик, оскільки вони поширені серед населення в цілому, приділяється значно менше уваги.

Через часті розбіжності між відносними та абсолютними ризиками захворюваності і смертності серед споживачів наркотиків при здійсненні епідеміологічних досліджень бажано надавати інформацію не лише про причину смерті (внаслідок передозування), а й про наявність і характер супутньої патології, у всіх випадках, де це можливо. Окремі автори зазначають, що вищезазначені два аспекти дуже зрідка поєднуються у дослідженнях, присвячених вивченню статистики смертності серед наркоспоживачів [170].

Слід зазначити, що клінічні і патогістологічні прояви системного токсичного процесу дуже різноманітні, залежать від широкого спектру факторів і далеко не завжди залежать від групи наркотиків. В багатьох випадках патогістологічні зміни у органах і системах організму обумовлені тривалим наркотичним «стажем», що згодом формує різноманітні картини поліорганних уражень. Наприклад, тривале вживання опіоїдних наркотиків призводить до кількох характерних мікроскопічних змін, які можуть допомогти розпізнати та запідозрити смерть, пов'язану з наркотиками: геморагічний набряк легень, набряк головного мозку, дифузний стаз і гостра емфізема легенів є частими ознаками наркотичної інтоксикації, що характеризується гострим порушенням дихальної функції [172]. Натомість, хронічне зловживання кокаїном може призвести до гістопатологічних змін у серцево-судинній системі з формуванням фіброзу, дифузного потовщення стінок судин і гіпертрофії гладком'язових клітин [173]. Зразки шкіри на наявність слідів ін'єкцій також необхідно збирати для гістологічного дослідження. Рясні крововиливи в інтерстиціальному просторі, дермі та підшкірних шарах є ознаками недавніх ін'єкційних слідів і

потребують окремого дослідження. Ці результати є важливими для припущення попереднього зловживання забороненими наркотиками [161, 162, 173].

Існує багато класів наркотиків, якими зловживають у світі, але їхнє вживання має різні масштаби, моделі та тенденції в різних країнах і суспільствах. Кожен клас наркотиків, їхні прекурсори та домішки мають власну шкідливу дію на організм, і майже жоден орган не залишається неушкодженим внаслідок дії заборонених наркотиків. Тому, враховуючи багатфакторність впливу, обумовленого як прямою токсичною дією наркотичних речовин, так і опосередкованими ефектами (гіпоксією, бактеріальними і вірусними інфекціями, наявністю супутніх захворювань), вплив комбінованої дії синтетичних опіоїдів і алкоголю на формування патології печінки залишається областю, яка потребує додаткових досліджень.

Зловживання наркотиками суттєво зросло в останні роки, особливо серед молоді. Результати клінічних і патогістологічних досліджень демонструють, що наркотичні отруєння (передозування) є вкрай небезпечним видом отруєнь. Наявність у наркоспоживачів різноманітної супутньої патології багатьох органів і систем (легень, серця, печінки, нирок та ін.) посилює токсичну дію наркотиків і обумовлює особливості тонатогенезу.

Подальше дослідження клініко-гістологічних паралелей дозволить розширити нашу уяву про механізми місцевої і системної токсичної дії нових поколінь наркотиків, психотропних речовин і їх прекурсорів. Розуміння механізмів настання смерті внаслідок наркотичних отруєнь (передозувань) сприятиме визначенню заходів попередження передчасної смертності населення.