

УДК 547-3 : 616-08

## ПРОБЛЕМА ПРОМЕЖУТОЧНОГО СИНДРОМА ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

М.А. Тюнин, С.В. Чепур,  
А.С. Гоголевский,  
Д.В. Селиванов, Н.И. Бурцева,  
Н.С. Ильинский

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины»  
Министерства обороны Российской Федерации, 195043, г. Санкт-Петербург,  
Российская Федерация

**В** обзоре рассмотрены современные представления об этиологии и патогенезе промежуточного синдрома при отравлениях антихолинэстеразными соединениями (фосфорорганические соединения, карбаматы). Представлена характеристика клинической картины синдрома и методов его диагностики с использованием электромиографии. Проанализированы и обобщены данные об опыте применения широко используемых базисных средств антидотной (реактиваторы холинэстеразы, М- и N-холинолитики) и патогенетической терапии отравлений. Для решения проблемы в качестве приоритетных направлений исследований определены поиск механизмов формирования недеполяризационного нервно-мышечного блока и разработка способов профилактики и лечения с использованием препаратов, воздействующих на N-холинорецепторы.

**Ключевые слова:** фосфорорганические соединения, промежуточный синдром, электромиография, диагностика, лечение.

**Введение.** Расширение возможностей терапии отравлений антихолинэстеразными соединениями (АХЭС), в частности ФОС и карбаматами, а также результаты последних исследований механизмов формирования клинических проявлений интоксикаций позволили существенным образом изменить представления об их токсическом действии. В настоящее время в клиническом течении отравлений выделяют три отчетливо детерминированных синдромокомплекса: холинэргический криз, промежуточный синдром и органофосфатиндуцированные отдаленные полинейропатии [1,2,3]. При последовательном развитии данные синдромокомплексы рассматриваются как стадии отравления, однако в ряде случаев промежуточный синдром может не проявляться, а отдаленные нейропатии могут возникать после скрытого периода при скудных проявлениях холинэргической симптоматики. Следует признать, что, несмотря на накопленные знания

о токсикодинамических механизмах, лежащих в основе холинэргического криза, патогенез промежуточного синдрома остается не изученным.

Под промежуточным синдромом (ПС) подразумевают совокупность клинических проявлений в виде слабости и параличей мышц шеи, мышц, иннервируемых черепными нервами, проксимальных мышц конечностей и дыхательных мышц, в том числе диафрагмы. Наиболее тяжелое течение ПС характеризуется параличом дыхательных мышц и прогрессированием дыхательной недостаточности [4,5]. Интерес к ПС и механизмам его формирования определяется, прежде всего, тем, что наряду с холинэргическим кризом он остается одной из основных причин смертности при острых отравлениях АХЭС. По данным различных клинических исследований ПС проявляется у пораженных АХЭС с частотой 10-68 % в зависимости от вида токсиканта [6,7].

**Тюнин Михаил Александрович (Tyunin Mikhail Aleksandrovich)**, к.м.н., начальник научно-исследовательского испытательного отдела ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, г. Санкт-Петербург, tyunin84@yandex.ru

**Чепур Сергей Викторович (Chepur Sergey Viktorovich)**, проф., д.м.н., начальник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, г. Санкт-Петербург, svch-spb@mail.ru

**Гоголевский Александр Сергеевич (Gogolevsky Aleksandr Sergeevich)**, к.м.н., начальник научно-исследовательского испытательного центра ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, г. Санкт-Петербург, gogolevsky@mail.ru

**Селиванов Дмитрий Вячеславович (Selivanov Dmitriy Vyacheslavovich)**, научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, г. Санкт-Петербург, campuscool@yandex.ru

**Бурцева Надежда Игоревна (Burtseva Nadezhda Igorevna)**, научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, г. Санкт-Петербург, nadyn\_baranova@gmail.ru

**Ильинский Никита Сергеевич (Ilnskiy Nikita Sergeevich)**, научный сотрудник ГНИИИ ВМ МО РФ, nika\_il2@mail.ru

Термин ПС был предложен в 1987 г. N. Senanayake и L. Karalliedde [3]. Ранее в отечественной и зарубежной литературе ПС рассматривался как II фаза токсической миопатии или как паралич 2 типа [8]. Под токсической миопатией подразумевали единый патологический процесс на уровне нервно-мышечного синапса, характеризующийся развитием нервно-мышечного блока. Клинически в течении токсической миопатии выделяли 2 фазы: I фаза включала проявления спастического нервно-мышечного блока (1 типа) в виде распространенных миофибрилляций, хореического гиперкинеза, мышечной ригидности в 1-2 сут интоксикации; 2 фаза соответствовала наступлению паралитического нервно-мышечного блока, проявляющегося прогрессирующей слабостью, парезом и параличом скелетной мускулатуры [8,9].

Несмотря на то, что ПС уже давно определен как нарушение нервно-мышечной передачи, вопросы его этиологии, патогенеза, факторов риска, фармакологической профилактики и терапии остаются мало изученными. Считается, что прогноз ПС может быть благоприятным только в том случае, если своевременно диагностировано развитие дыхательной недостаточности и выполнены необходимые лечебные мероприятия по поддержанию дыхательной функции, предусматривающие проведение ИВЛ и профилактику инфекционных осложнений [10,11]. Однако, своевременная диагностика ПС осложняется широким временным диапазоном, при котором происходит его манифестация, а также отсутствием четких клинических и лабораторных критериев, указывающих на тяжесть и характер течения в стадии прогрессирования [12].

Учитывая актуальность проблемы, в настоящем обзоре представлены современные данные об этиологии и патогенезе ПС, представлены результаты современных исследований по разработке методов его диагностики, проанализирован и систематизирован клинический опыт применения препаратов базисной терапии отравлений ФОС для профилактики и лечения ПС.

*Этиология и патогенез.* До сих пор в отношении этиологии и патогенеза ПС идут дискуссии о том, может ли синдром развиваться при отравлении любым АХЭС или только определенными соединениями, а также может ли риск и тяжесть ПС определяться степенью ингибирования ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и тяжестью предшествующего холинэргического криза [6,13]. Начиная с первых описаний ПС [3] со стабильной периодичностью поднимается вопрос о роли токсикокинетических и токсикодинамических свойств различных по структуре АХЭС в его развитии. Перечень ФОС, при отравлении, которыми зафиксированы клинические случаи разви-

тия ПС, включает диазенон, диметоат, фентион, метамидофос, метилпаратион, монокротофос, паратион, малатион, хлоропирифос, дихлофос, оксидеметон-метрил, монокротофос, параоксон, этилпаратион, ометоат, фенитротрион [7,14]. Для карбаматов случаи ПС описаны в частности для карбофурана [5].

В ранних работах активно исследовали влияние токсикокинетических свойств ФОС, роли циркуляции токсикантов в организме и их способности к аккумуляции в липофильных тканях. На примере отравлений метилпаратионом, фентионом и диметоатом, было показано, что длительное ингибирование холинэстеразы и рецидивирующее течение холинэргической симптоматики являются факторами риска развития ПС [15]. В подтверждение этих предположений были получены сведения о том, что наличие у пораженных нарушений функций почек способствует развитию ПС, тогда как интубация, интенсивная терапия и гемодиализ остаются необходимыми условиями для сохранения жизни [16]. Однако, по мере накопления новых экспериментальных и клинических данных оказалось, что ПС может развиваться при отравлении различными по структуре и токсикокинетическим свойствам АХЭС [17]. В результате целенаправленных клинических исследований были выявлены существенные различия по частоте формирования ПС при отравлении различными по структуре фосфорорганическими инсектицидами. Так, частота ПС при отравлении диметилловыми производными составила 58 %, а при отравлении диэтилловыми - 26 % [14].

При отравлении карбаматами частота развития ПС достигает 25 %. Более низкая частота возникновения ПС при отравлении карбаматами объясняется их более высоким метаболизмом, меньшим повреждением мышечной ткани, а также обратимым характером ингибирования АХЭ [5].

Установлено, что частота развития ПС зависит от тяжести отравления [18]. Согласно данным клинических исследований ПС чаще наблюдается при острых отравлениях АХЭС тяжелой степени [19,20]. В частности, частота ПС при отравлениях легкой и средней степени достигает 13-22 %, в то время как при тяжелых отравлениях данный показатель составляет 60-75 % [21].

Считается, что в основе ПС лежит блокада постсинаптической нейротрансмиссии в нервно-мышечных синапсах, опосредованная изменениями свойств N-холинорецепторов [22, 23]. К вероятным причинам таких нарушений относят десенситизацию постсинаптических N-холинорецепторов, снижение высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель, а также вызванную оксидативным стрессом миопатию с некротическими изменениями мышечной ткани и нарушении-

ем постсинаптических процессов [24,25,26]. Предполагается, что постсинаптические нарушения нервно-мышечной передачи могут быть вызваны конформационными изменениями N-холинорецепторов в результате перехода деполаризационного нервно-мышечного блока в недеполяризационный, характеризующийся угнетением ответа при тетанической стимуляции [22].

Гистоморфологические исследования пораженных мышц свидетельствуют о преобладании в них функциональных нарушений. Несмотря на то, что в биоптатах мышц найдены участки рабдомиолиза и некротизированные мышечные волокна, данные изменения, как правило, мало выражены. Кроме того, было показано, что некротические изменения в мышцах одинаково характерны как для пациентов с ПС, так и без него [18]. Изменения мышц сопровождалось проявлениями специфической гиперферментемии [25]. О преобладании функциональных нарушений нейромышечной передачи при развитии ПС свидетельствуют результаты экспериментальных исследований, в которых были выявлены незначительные участки рабдомиолиза на фоне слабого окрашивания при определении холинэстеразной активности. Эти изменения позволили предположить, что патологический процесс, лежащий в основе этого синдрома, развивается по истечении определенного времени и сопряжен с нарушениями постсинаптических структур с последующей их десенситизацией при восстановлении скорости гидролиза ацетилхолина холинэстеразой. Данные изменения свидетельствуют о сходстве ПС с миастенией, для которой характерны нарушения постсинаптических процессов [24].

В настоящее время в качестве основных факторов, приводящих к развитию ПС, рассматриваются неадекватное лечение, продолжительный период времени между отравлением и началом антидотной терапии, в особенности позднее начало введения оксимов [27]. Широко распространена гипотеза о том, что развитие ПС связано со степенью и длительностью ингибирования АХЭ. Установлено, что ПС обычно встречается у отравленных с длительным и выраженным ингибированием АХЭ, однако само ингибирование не является определяющим в развитии синдрома [25,26]. В клиническом исследовании, включавшем 25 случаев отравлений ФОС тяжелой степени, было выявлено, что изменение активности бутирилхолинэстеразы плазмы крови коррелирует с тяжестью отравления, а ее кинетический профиль сопоставим с динамикой нарушений мышечной силы. Реактационный потенциал холинэстеразы снижается по мере увеличения тяжести отравления и достигает наименьших значений при развитии ПС. Проведенное исследова-

ние дополняет ранее полученные данные о том, что активность бутирилхолинэстеразы отражает клинические проявления отравлений ФОС, а развитие ПС ассоциировано с длительным ингибированием фермента [28].

*Клиническая картина.* Манифестация клинических признаков ПС, как правило, происходит через 24-98 ч после воздействия яда, однако известны случаи, когда сроки развития ПС задерживались на несколько суток. Продолжительность ПС варьирует от 5 до 30 сут с момента появления первых симптомов. Риск смерти от ПС такой же высокий, как и при холинэргическом кризе. В связи с этим, длительное клиническое наблюдение за пораженными после окончания холинэргического криза считается обязательным для своевременной диагностики ПС. Даже незначительная задержка начала проведения ИВЛ может привести к смерти пораженных [9,10,17].

Обычно к моменту появления первых симптомов ПС у пораженных полностью исчезает холинэргическая симптоматика и наступает улучшение общего состояния. Типичный вариант манифестации ПС характеризуется появлением слабости и острых параличей лицевых, глазных (офтальмоплегия), небных мышц, сгибателей шеи и различной по выраженности слабости проксимальных мышц конечностей, в частности отводящих плечевых мышц и сгибателей бедра. При этом у пораженных появляются жалобы на сложность или невозможность поднять голову (не могут оторвать голову от подушки), двоение в глазах и поперхивание. Иногда у пораженных фиксируют паралич голосовой мускулатуры, который проявляется дисфонией [29]. У большинства пострадавших с ПС при обследовании выявляют ослабление или отсутствие глубоких сухожильных рефлексов. В редких случаях, напротив, определяют гиперрефлексию на фоне спастичности и дистонических реакций соответствующих мышц. Прогностически неблагоприятными симптомами являются неспособность больного в конце первых – начале вторых суток удерживать приподнятую над подушкой голову более 10 секунд, садиться в постели без помощи рук, значительное снижение показателей кистевой динамометрии [5]. Появление слабости мышц шеи в 70-80 % случаев является предиктором развития дыхательной недостаточности [10].

Достаточно часто манифестация ПС происходит на фоне рецидива или продолжающегося холинэргического криза [18,30,31]. В этих случаях у пораженных фиксируют нарастание холинэргической симптоматики в виде увеличения саливации и потоотделения, рецидивов бронхоспазма, бронхореи, диареи, брадикардии и фасцикуляций. Проявления ПС наиболее выражены у лиц с тяжелыми проявлениями холинэргиче-

ского криза продолжительностью 7-75 часов. ПС при благоприятном течении разрешается в течение 2-7 дней после манифестации [30]. Восстановление функции пораженных мышц обычно происходит в порядке развития параличей, при этом восстановление дыхательных мышц происходит в последнюю очередь [32].

Прогноз ПС, главным образом, зависит от тяжести дыхательных нарушений. Определяющим фактором является своевременность начала проведения ИВЛ. Считается, что если гипоксия не прогрессирует, а поддерживающая терапия дыхательной недостаточности проводится правильно, ПС благоприятно разрешается через 1-2 нед после манифестации [18, 30].

**Диагностика.** Основным методом диагностики ПС является электромиографическое (ЭМГ) исследование с использованием тестов электрической стимуляции одиночного мышечного волокна и повторной нейростимуляции.

Тест электрической стимуляции одиночного мышечного волокна позволяет выявлять субклинические изменения нейромышечной проводимости [33]. Частота нейромышечных нарушений, выявляемая при анализе потенциалов одиночного нервного волокна заметно выше, чем при использовании метода повторной нейростимуляции. При проведении данного теста к признакам развивающегося ПС относят увеличение средней последовательной разницы латентных периодов потенциалов единичного мышечного волокна при стимуляции с частотой 10-20 Гц [34].

Наиболее полное исследование динамики изменений показателей ЭМГ с разработкой предикторов и критериев тяжести ПС выполнено Р. Jayawardane с соавт. для теста повторной нейростимуляции [35]. В результате клинического исследования была разработана шкала тяжести ПС (таблица 1), которая соотносит динамику показателей ЭМГ со степенью слабости мышц. В качестве основного критерия манифестации ПС авторами предложено рассматривать развитие слабости мышц на уровне 3 баллов и менее по шкале MRC («Medical Research Council»).

Под декрементом понимают снижение величины одиночных М-ответов при повторной стимуляции, под инкрементом – увеличение.

Согласно разработанной классификации при формировании ПС наблюдают следующие ЭМГ-феномены: декремент-инкремент, комбинация декремент-инкремента с постепенным затуханием, выраженный декремент и прогрессирующий декремент. Декремент-инкрементный феномен наблюдали на фоне стимуляции с частотой 20-30 Гц при появлении незначительной и умеренной слабости мышц. По мере прогрессирования мышечной слабости происходит расширение диапазона частот, где фиксируют декремент-инкрементный ответ, до 10-30 Гц, а также появление комбинации декремент-инкремента с постепенным затуханием амплитуды ответа при стимуляции импульсами с частотой 20-30 Гц. Развитие выраженной слабости и паралича пораженных мышц сопровождается по-

Таблица 1

**Классификация степеней тяжести промежуточного синдрома в соответствие с показателями ЭМГ в тесте повторной нейростимуляции (Р. Jayawardane и соавт., 2008)**

Степень тяжесть ПС	Степень мышечной слабости (по шкале MRC)	ЭМГ признаки
Нет	Нет (5 баллов)	Нет изменений
Forme fruste, 1 стадия	Нет (5 баллов)	Декремент-инкремент при частоте 20-30 Гц
Forme fruste, 2 стадия	Умеренная (4 балла)	Декремент-инкремент при частоте 15-30 Гц
Forme fruste, 3 стадия	Средняя-тяжелая (2-3 балла)	Декремент-инкремент при частоте 10-30 Гц
Forme fruste, 4 стадия	Средняя-тяжелая (2-3 балла)	Декремент-инкремент при частоте 10-30 Гц с постепенным падением
Промежуточный синдром	Средняя-тяжелая (2-3 балла)	Тяжелый декремент при частоте 10-30 Гц, декремент-инкремент при частоте 1-3 Гц
Промежуточный синдром с дыхательной недостаточностью	Средняя-тяжелая (2-3 балла)	Тяжелый декремент при частоте 10-30 Гц с последующим прогрессирующим декрементом при частоте 10-30 Гц

явлением тяжелого декремента при стимуляции с частотой 10-30 Гц и декремент-инкрементного феномена в диапазоне частот 1-3 Гц. Такой ЭМГ-феномен, как правило, предшествует развитию дыхательной недостаточности. Для ПС с развитием паралича дыхательных мышц отмечено появление прогрессирующего декремента в диапазоне частот 10-30 Гц.

Авторы шкалы детерминировали ПС только при наличии в клинической картине слабости как минимум в 3-х группах мышц (глазные мышцы, сгибатели шеи, проксимальные мышцы конечности, мышцы лица). Те состояния, при которых клинически и в соответствии с ЭМГ-картиной наблюдали начальные симптомы поражения отдельных групп мышц, рассматривали как подобные ПС и называли «forme fruste». Более точное определение «forme fruste» учитывает появление слабости степенью более 3 баллов по шкале MRC (т.е. легкой, умеренной и средней степени по тяжести) в сгибателях шеи и проксимальных мышцах конечностей [35]. На основании электрофизиологических и клинических признаков для «forme fruste» также были определены степени тяжести (таблица 1). Однако, небольшое количество наблюдений при разработке диагностических критериев «forme fruste», а также отсутствие явной разницы в степени тяжести по показателю «мышечной слабости» в сравнении с самим ПС не в полной мере определяют практическую значимость данного состояния для тактики и прогноза лечения. Очевидно, что для широкого практического применения данной классификации требуется уточнение критериев степеней тяжести ПС с обоснованием их значимости для диагностики и тактики лечения.

Авторам исследования также удалось отследить изменения ЭМГ, характерные для восстановления пораженных мышц. В большинстве случаев при ПС тяжелой степени позитивные ЭМГ-изменения фиксировали внезапно и, как правило, они предшествовали улучшению в клиническом состоянии. Отмечено, что для ПС без развития дыхательной недостаточности, но при наличии на ЭМГ выраженного декремента или комбинации декремент-инкремента с постепенным затуханием, выздоровление происходило быстрее. При этом нормализацию ЭМГ-картины регистрировали в течение последующих 24 ч наблюдения. В случаях с тяжелым течением ПС на ранних этапах восстановления мышц регистрировали появление декрементных феноменов одинаковой амплитуды с 4-го по 10-й стимул. В дальнейшем, сначала отмечали появление декремент-инкремента с прогрессирующим падением амплитуды после 2-4-го стимула и градиентным увеличением амплитуды с 5-го по 10-й стимул, за которым следовало появление фено-

мена с максимальным декрементом при 2-м стимуле и инкрементом с постепенным восстановлением амплитуды до нормальных значений с 3-го по 10-й стимул.

Помимо электрофизиологических методик для диагностики, точнее для прогнозирования ПС, предложено использовать определение активности ацетилхолинэстеразы эритроцитов и бутирилхолинэстеразы плазмы крови. Клинически было оценено прогностическое значение динамики активности сывороточной ацетилхолинэстеразы через 1, 2, 3, 7 дней после отравления ФОС тяжелой степени. Было выявлено, что при отравлениях без развития ПС на 3 сут наблюдается статистически значимое восстановление активности АХЭ по отношению к значениям на 1 сут (36,12 % против 22,58 %;  $p < 0,001$ ), в то время как при манифестации синдрома активность фермента не изменяется (остаточная активность 18,92 % против 19,35 %) [36]. При использовании в качестве маркера развития ПС бутирилхолинэстеразы плазмы крови показано, что ее длительное ингибирование ассоциировано с тяжестью отравления и частотой ПС, при этом реактационный потенциал снижается по мере увеличения тяжести отравления и достигает наименьших значений у лиц при развитии ПС [28].

Учитывая характерную динамику показателей ЭМГ и активности холинэстеразы, в качестве маркера развития ПС предложено рассматривать снижение активности холинэстеразы ниже 200 ед. (менее 25 % от нормальных значений) с декрементным ответом в тесте повторной нейростимуляции при частоте 30 Гц [13].

Продолжаются исследования по поиску других лабораторных маркеров развития ПС. В частности, выявлена связь уровня креатинкиназы, в том числе МВ-фракции, и тропонина, с тяжестью отравления органофосфатами и развитием ПС [37]. Оказалось, что при тяжелых отравлениях уровень креатинкиназы и ее МВ-фракции существенно выше, чем при интоксикациях средней тяжести, при этом уровни ферментации и тропонина в плазме были более высокими у пострадавших с клиническими проявлениями ПС, а наиболее выраженные изменения отмечали у лиц с дыхательной недостаточностью [37, 38]. Также, были установлены различия между отравлениями тяжелой и средней степени по уровню аспаратаминотрансферазы, однако без связи с частотой развития ПС [39].

*Профилактика и лечение.* В настоящее время способов специфической терапии ПС не разработано. Основные лечебные мероприятия включают применение традиционных способов этиотропной и дезинтоксикационной терапии, рекомендованных для отравлений АХЭС. Главным в лечении ПС остается своевременная диа-

гностики синдрома и при развитии паралича дыхательных мышц немедленное проведение ИВЛ с профилактическим введением антибактериальных средств [11, 18].

Важная особенность при проведении ИВЛ состоит в использовании недеполяризирующих миорелаксантов в минимальных дозах, поскольку применение деполаризирующих миорелаксантов, таких как суксаметоний, при отравлениях ФОС противопоказано. Требуемая продолжительность ИВЛ при ПС определяется тяжестью состояния и может составить срок от 5 до 21 сут. Обязательно, после окончания ИВЛ необходимо продолжать наблюдение за пострадавшими, контролируя сатурацию крови, парциальное давление кислорода и углекислого газа в артериальной и венозной крови. При отсутствии осложнений функция внешнего дыхания после ПС, как правило, полностью восстанавливается [23].

В целом, говоря о проблеме фармакологической терапии ПС, в первую очередь, следует рассматривать мероприятия, направленные на его профилактику в острый период отравления, а также на предупреждение паралича дыхательных мышц при появлении первых признаков синдрома. Именно на решение этих задач направлено большинство исследований, посвященных разработке способов терапии ПС [32, 40].

Наиболее обсуждаемой проблемой профилактики ПС является правильное применение реактиваторов холинэстеразы (РХЭ). Несмотря на многолетний опыт применения РХЭ, как препаратов антидотной терапии АХЭС, оптимальных схем их дозирования с целью профилактики ПС до сих пор не разработано [41, 42]. Более того, вопрос о целесообразности курсового применения РХЭ через 6-10 ч после начала интоксикации остается неясным. Например, в экспериментах на животных раннее введение оксимов предупреждало развитие ПС, в то время как назначение оксимов в высоких дозах в течение 2 часов после отравления не приводило к изменениям частоты и сроков манифестации синдрома [23]. Согласно данным метанализа 6 клинических исследований, посвященных оценке влияния применения РХЭ на показатели летальности, частоты развития ПС и потребности в проведении ИВЛ, было показано, что оксимы не столь эффективны при лечении отравлений ФОС, а в некоторых случаях их применение значимо ухудшает прогноз лечения по оцениваемым показателям [43]. В литературе представлено достаточно большое количество противоречивых данных об эффективности РХЭ для профилактики и лечения ПС (таблица 2).

Как видно из таблицы 2, результаты применения наиболее распространенного РХЭ - пралидоксима, свидетельствуют либо об отсутствии

значимого лечебного эффекта либо о его негативном действии, приводящем к утяжелению интоксикации и повышению частоты развития ПС. Напротив, в отличие от пралидоксима, при назначении обидоксима наблюдали положительный профилактический эффект, что подтверждалось динамикой показателей ЭМГ и активности АХЭ. У пораженных отмечали снижение частоты дыхательной недостаточности, сокращение срока госпитализации и летальности, а в некоторых случаях развития ПС вовсе не регистрировали [44,45].

Результаты клинических исследований подтверждают мнение о зависимости эффективности РХЭ от времени начала введения и длительности курса. Так, например, однократное применение пралидоксима оказалось более эффективным в сравнении с курсовым по показателю частоты развития ПС. При однократном введении пралидоксима частота ПС составила 39 %, в то время как при курсовом - 61 % [46]. Обидоксим также оказывал максимальный эффект при более раннем введении, в то время как при отсроченном введении провоцировал развитие нервно-мышечного блока [47]. В настоящее время в России для лечения отравлений ФОС используется препарат карбоксим, который хорошо зарекомендовал себя как средство антидотной и патогенетической терапии отравлений с целью купирования острого холиэргического криза, однако исследований его эффективности для профилактики и лечения ПС не проводилось.

Другое направление исследований по поиску схем терапии и профилактики ПС состоит в оптимизации схем дозирования холинолитиков. Как известно, основным холинолитическим средством для терапии отравлений ФОС остается атропин. Однако порядок его введения и механизмы дозирования остаются не до конца уточненными и зависят от клиники интоксикации [48]. В ходе ретроспективного анализа историй болезни была предпринята попытка изучить оптимальные режимы дозирования атропина при отравлениях ФОС посредством сравнения эффективности схем с длительностью его введения до 96 ч, а именно болюсного введения атропина и продолжающейся инфузии холинолитика с проведением атропинизации индивидуальными возрастающими дозами. В результате оказалось, что 2-ая схема применения атропина более эффективна, что подтверждалось снижением летальности с 22,5 % до 8 %, частоты развития ПС с 13,6 % до 4 % и частоты дыхательной недостаточности, требующей проведения ИВЛ, с 24,7 % до 8 % [49].

В литературе сообщается об успешном клиническом опыте применения других холинолитиков вместо атропина. В частности, применение

**Данные о клинической эффективности применения реактиваторов холинэстеразы  
для профилактики и лечения ПС**

Параметры клинического исследования	Схема дозирования	Данные об эффективности	Источник
Пралидоксим, 2 схемы применения	1-я схема – 1 г при поступлении; 2-я схема – курс длительностью 4 сут в суммарной дозе 12 г., начало ч/з 12 ч после отравления	Статистически значимое повышение частоты ПС с 39 % до 61 % при назначении пралидоксима по 2-й схеме.	[46,50]
Пралидоксим, рандомизированное плацебо-контролируемое, 1 схема, рекомендованная ВОЗ	30 мг/кг/ч в/в струйно при поступлении, далее 8 мг/кг/ч в/в капельно	В сравнении с плацебо нет различий в частоте развития ПС, тенденция к ухудшению состояния, не смотря на восстановление активности АХЭ	[51]
Сравнение эффективности обидоксима и пралидоксима	Нет данных	В сравнении с пралидоксимом при назначении обидоксима снижение частоты развития дыхательной недостаточности, срока госпитализации и летальности	[44]
Обидоксим, 1 схема, 12 случаев отравления паратионом	Нет данных	Случаев развития ПС не было. Восстановление активности АХЭ в течение 7 сут.	[45]
Обидоксим, различное время введения, 6 клинических случаев отравления ФОС	8-ми кратное введение с началом введения ч/з 12, 26, 66 ч. после начала интоксикации	При введении ч/з 12 ч улучшение ЭМГ в тесте повторной нейростимуляции с частотой 20 и 50 Гц без значимых изменений в динамике АХЭ; при введении ч/з 66 ч усиление нервно-мышечного блока	[47]
Пралидоксим, случай отравления малатионом	Курсовое введение в течение 8 сут в суммарной дозе 38,4 г	Не предупреждало развитие ПС	[52]

гликопирролата при интоксикации, рефрактерной к атропину, продемонстрировало высокую эффективность на стадии холинэргического криза и предупреждало прогрессирование ПС [53].

Учитывая ключевую роль в патогенезе ПС нарушений на уровне N-холинорецепторов предпринимаются попытки применения в комплексной терапии отравлений ФОС соединений, обладающих N-холинолитической активностью [54,55]. В клиническом исследовании с выборкой из 45 пациентов, тяжело отравленных карбофосом, была изучена эффективность применения d-тубокурарина и ардуана (пипекурония) в низких (релаксирующих) дозах (d-тубокурарин - 0,1 мг/кг, ардуан - 0,01 – 0,015 мг/кг) [55]. Показанием к применению миорелаксантов служили распространенные спонтанные и спровоцированные миофибрилляции. Препараты вводили в/в капельно до прекращения фибрилляций. В первые сутки интоксикации препараты обычно назнача-

ли двукратно, на вторые сутки при наличии фибрилляций выполняли одну инфузию. Результаты исследований продемонстрировали высокую эффективность ардуана, как средства профилактики ПС. Так, в группе получавшей ардуан, случаев смерти при развитии ПС не регистрировали, отмечали снижение частоты и длительности ПС. По данным кистевой динамометрии фиксировали более быстрое восстановление мышечной силы. При применении ардуана прослеживали тенденцию к снижению частоты и тяжести пневмоний. При этом, авторы исследования отметили важность пролонгированного введения препарата, поскольку конкурентные миорелаксанты отличаются кратковременным действием [54].

В качестве перспективного направления профилактики ПС рассматривается применение биоскавенджеров. В клиническом исследовании, включавшем 60 случаев отравления ФОС, была исследована эффективность свежеморожен-

ной плазмы и 20 % раствора альбумина. Введение свежемороженой плазмы существенно увеличивало активность бутирилхолинэстеразы, однако на частоту развития ПС и потребность в проведении ИВЛ не влияло [55]. В другом клиническом исследовании, включавшем 33 случая отравлений ФОС, применение свежемороженой плазмы в дополнение к терапии атропином и пралидоксимом предупреждало развитие ПС и снижало смертность [56].

**Заключение.** Представленные в настоящем обзоре материалы подтверждают тот факт, что проблема промежуточного синдрома до сих пор остается нерешенной. Высокая частота и летальность, отсутствие четких диагностических критериев и факторов риска, а также эффективных способов профилактики и лечения определяют несомненную актуальность данной проблемы для токсикологии.

Проведенный в рамках настоящего обзора анализ современного состояния проблемы показал, что вопросы факторов риска и диагностических критериев ПС уже в значительной степени проработаны. Согласно данным литературы в качестве факторов риска ПС принято выделять:

- острое тяжелое отравление АХЭС;
- длительное более 3 сут ингибирование ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы на уровне менее 25 % по остаточной активности;
- позднее начало антидотной терапии (более 2 ч);
- позднее начало (через 24-48 ч) введения РХЭ;
- длительный холинэргический криз (более 24 ч).

Значительным достижением в вопросе диагностики ПС стала разработка клинической классификации (шкалы) ПС, которая связывает степень тяжести паралича мышц с динамикой ЭМГ-признаков в тесте повторной нейростимуляции. Кроме того, авторами классификации описаны изменения ЭМГ, характерные для стадии восстановления, и определены основные ЭМГ-предикторы развития дыхательной недостаточности, к которым относят:

- тяжелый декремент при стимуляции с частотой 10-30 Гц и декремент-инкрементный феномен при стимуляции с частотой 1-3 Гц;
- прогрессирующий декремент при стимуляции с частотой 10-30 Гц.

Несмотря на ряд недостатков разработанной классификации, главным из которых представляется недостаточная проработка практических аспектов, она, безусловно, является основной для последующих исследований, направленных на обоснование критериев оценки эффективности новых фармакологических схем профилактики и лечения ПС. Анализ динамики ЭМГ при про-

грессировании ПС свидетельствует о развитии характерных изменений на постсинаптическом уровне, объяснение которых имеет принципиальное значение для понимания природы патологического процесса. Наблюдаемый на ранних стадиях ПС декремент-инкрементный феномен, переходящий в выраженный декремент, свидетельствует о развитии деполяризационного нервно-мышечного блока и компенсаторной десенситизации рецепторов [35]. При тяжелом течении ПС с развитием дыхательной недостаточности на ЭМГ регистрировали появление прогрессирующего декремента, который предположительно связан с переходом деполяризационного блока в недеполяризационный [57]. Данные представления требуют экспериментального подтверждения, которые должны дать точную характеристику, с какого момента изменения ЭМГ следует трактовать как ПС и всегда ли развитие деполяризационного нервно-мышечного блока на этапе холинэргического криза предшествует ПС, какие изменения имеют обратимый характер, а какие не подвергаются фармакологической коррекции.

Наиболее сложными и мало изученными аспектами проблемы ПС представляются вопросы патогенеза и лечения. Для понимания патогенеза крайне важно исследовать причины и факторы, определяющие развитие поражений только определенных групп мышц.

Несмотря на многолетний опыт исследований по разработке антидотных средств терапии ФОС, вопросы их применения с учетом профилактики и лечения ПС не разработаны. Как правило, в качестве антидотных средств применяют комбинацию атропина с РХЭ. За рубежом в качестве последнего используют пралидоксим, в Российской Федерации – карбоксим. Очевидно, что при такой схеме терапии целенаправленного фармакологического воздействия на N-холинорецепторы не обеспечивается, что по-видимому при запоздалом введении антидотов и тяжелом отравлении с выраженным ингибированием АХЭ, может провоцировать развитие ПС.

С учетом принципиального значения сроков начала и длительности применения антидотных средств в развитии ПС, исследования по уточнению и пересмотру схем применения и дозирования РХЭ и холинолитиков с использованием разработанной классификации ЭМГ-признаков приобретают особую актуальность. Перспективным направлением исследований по разработке новых способов профилактики и лечения ПС следует считать применение препаратов, воздействующих на N-холинорецепторы и препятствующих переходу деполяризационного нервно-мышечного блока в недеполяризационный.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Abdollahi M.** Poisoning with anticholinesterase insecticides in Iran. In: Satoh T., Gupta R.C., eds. Anticholinesterase pesticides: metabolism, neurotoxicity, and epidemiology. John Wiley & Sons, Inc.; 2011: 433–446.
2. **Vasconcellos L.F., Leite A.C., Nascimento O.J.** Organophosphate-induced delayed neuropathy: case report. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2002; 60: 1003–1007.
3. **Чепур С.В.** Отдаленные органофосфатные нейропатии: патогенез, профилактика и лечение. *Токсикологический вестник.* 2010; 3: 42–43.
4. **Senanayake N., Karaliedde L.** Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316(13): 761–763
5. **Leon-S F.E., Pradilla A.G., Gamboa N., Vesga E.** Multiple system organ failure, intermediate syndrome, congenital myasthenic syndrome, and anticholinesterase treatment: the linkage is puzzling (letter; comment). *Journal of Toxicology – Clinical Toxicology.* 1996; 34 (2): 245–247.
6. **Karaliedde L., Wheeler H., Maclehorse R., Murray V.** Possible immediate and long-term health effects following exposure to chemical warfare agents. *Public Health.* 2000; 114 (4): 238–248.
7. **Çolak S., Erdoğan M.Ö., Baydin A., Afacan M.A., Kati C., Duran L.** Turk. Epidemiology of organophosphate intoxication and predictors of intermediate syndrome. *J. Med. Sci.* 2014; 44 (2): 279–282.
8. **Закурдаев В.В.** Токсическая миопатия при острой интоксикации ФОС. *Воен.-мед. журн.* 1986; 10: 49–51.
9. **De Bleecker J., Van Den Neucker K., Willens J.** The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: presentation of a case and review of the literature. *Journal of Toxicology – Clinical Toxicology.* 1992; 30 (3): 321 – 329.
10. **Indira M., Andrews M.A., Rakesh T.P.** Incidence, predictors, and outcome of intermediate syndrome in cholinergic insecticide poisoning: a prospective observational cohort study. *Clin. Toxicol. (Phila).* 2013; 51 (9): 838–845.
11. **Hulse E.J., Davies J.O.J., Simpson A.J., Sciuto A.M., Eddleston M.** Respiratory complications of organophosphorus nerve agent and insecticide poisoning implications for respiratory and critical care. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2014; 12 (190): 1342–1354.
12. **Coulson J.** Predicting the intermediate syndrome in organophosphorus poisoning. *Indian J. Crit. Care Med.* 2015; 19 (7): 377–378.
13. **Abdollahi M., Karami-Mohajeri S.** A comprehensive review on experimental and clinical findings in intermediate syndrome caused by organophosphate poisoning. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012; 258 (3): 309–314.
14. **Karami-Mohajeri S., Nikfar S., Abdollahi M.** A systematic review on the nerve-muscle electrophysiology in human organophosphorus pesticide exposure. *Human and Experimental Toxicology.* 2014; 33 (1): 92–102.
15. **Peter J.V., Jerobin J., Nair A., Bennett A., Samuel P., Chrispal A.** Clinical profile and outcome of patients hospitalized with dimethyl and diethyl organophosphate poisoning. *Clin. Toxicol.* 2010; 48 (9): 916–923.
16. **Lee F., Lin J.L.** Intermediate syndrome after organophosphate intoxication in patient with end-stage renal disease. *Ren. Fail.* 2006; 28 (2): 197–200.
17. **De Bleecker J.L.** The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: an overview of experimental and clinical observations. *Journal of Toxicology – Clinical Toxicology.* 1995; 33(6): 683–686.
18. **De Bleecker J., Van den Neucker K., Colardyn F.** Intermediate syndrome in organophosphorus poisoning: a prospective study. *Crit. Care Med.* 1993; 21(11): 1706–1711.
19. **Ray D., Leicester U.K.** Organophosphorus esters: an evaluation of chronic neurotoxic effects. *Institute for Environment and Health;* 19
20. **Kwong T.C.** Organophosphorus pesticide: biochemistry and clinical toxicology. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2002; 24 (1): 144–149.
21. **Khan S., Hemalatha R., Jeyaseelan L., Oommen A., Zachariah A.** Neuroparalysis and oxime efficacy in organophosphate poisoning: a study of butyrylcholinesterase. *Human & Experimental Toxicology.* 2001; 20 (4): 169–174.
22. **Sedgwick E.M., Senanayake N.** Pathophysiology of the intermediate syndrome of organophosphorus poisoning. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1997; 62 (2): 201–202.
23. **Karaliedde L., Baker D., Marrs T.C.** Organophosphate-induced intermediate syndrome: aetiology and relationships with myopathy. *Toxicol. Rev.* 2006; 25 (1): 1–14.
24. **De Wilde V., Vogelaers D., Colardyn F., Vanderstraeten G., Van den Neucker K., De Bleecker J.** Postsynaptic neuromuscular dysfunction in organophosphate induced intermediate syndrome. *Klin. Wochenschr.* 1991; 69 (4): 177–183.
25. **John M., Oommen A., Zachariah A.** Muscle injury in organophosphorus poisoning and its role in the development of intermediate syndrome. *Neurotoxicology.* 2003; 24 (1): 43–
26. **Dandapani M., Zachariah A., Kavitha M.R., Jeyaseelan L., Oommen A.** Oxidative damage in intermediate syndrome of acute organophosphorus poisoning. *Ind. J. Med. Res.* 2003; 117: 253–259.
27. **Perayre Badia M., Leiva Badosa E., Pastó Cardona E., Jódar Massanés R.** Intermediate syndrome after organophosphate poisoning despite continuous infusion of pralidoxime. *An. Med. Interna.* 2007; 24 (3): 129–131.
28. **Khan S., Hemalatha R., Jeyaseelan L., Oommen A., Zachariah A.** Neuroparalysis and oxime efficacy in organophosphate poisoning: a study of butyrylcholinesterase. *Hum. Exp. Toxicol.* 2001; 20 (4): 169–1
29. **Jin Y.H., Jeong T.O., Lee J.B.** Isolated bilateral vocal cord paralysis with intermediate syndrome after organophosphate poisoning. *Clin. Toxicol.* 2008; 46 (5): 482–484.
30. **He F., Xu H., Qin F., Xu L., Huang J., He X.** Intermediate myasthenia syndrome following acute organophosphates poisoning—an analysis of 21 cases. *Hum. Exp. Toxicol.* 1998; 17 (1): 40–
31. **De Bleecker J., Willems J., Van Den Neucker K., De Reuck J., Vogelaers D.** Prolonged toxicity with intermediate syndrome after combined parathion and methyl parathion poisoning. *J. Toxicol.-Clin. Toxicol.* 1992; 30: 333–345.
32. **Palimar V.** Intermediate syndrome in organophosphorus poisoning. *JIAFM.* 2005; 27 (1): 28–30.
33. **Baker D.J., Sedgwick E.M.** Single fibre electromyographic changes in man after organophosphate exposure. *Hum. Exp. Toxicol.* 1996; 15 (5): 369–375.
34. **Dongren Y., Tao L., Fengsheng H.** Electroneurophysiological studies in rats of acute dimethoate poisoning. *Toxicol. Lett.* 1999; 107 (1–3): 249–254.
35. **Jayawardane P.** The Spectrum of Intermediate Syndrome Following Acute Organophosphate Poisoning: A Prospective Cohort Study from Sri Lanka. *PLoS Medicine.* 2008; 5 (7): 1143–1153.
36. **Aygun D., Doganay Z., Altintop L., Guven H., Onar M., Deniz T.** Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2002; 40 (7): 903–910.
37. **Chetan Kumar G., Bhuvana K., Venkatarathnamma P.N., Sarala N.** Serum creatine phosphokinase as predictor of intermediate syndrome in organophosphorus poisoning. *Indian J. Crit. Care Med.* 2015; 19 (7): 384–387.
38. **Wan W.G., Jiang L., Zheng S.C., Qiu H.M., Xuan D.D., Zou H.J.** Comprehensive analysis on variation of cardiac enzyme and troponin induced by acute organophosphorus poisoning. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2012; 30 (6): 452–455.
39. **Aygun D., Erenler A.K., Karatas A.D., Baydin A.** Intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning: correlation with initial serum levels of muscle enzymes. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 200; 100 (3): 201–204.
40. **Bird S.B., Krajacic P., Sawamoto K., Bunya N., Loro E., Khurana T.S.** Ann N.Y. Pharmacotherapy to protect the neuromuscular junction after acute organophosphorus pesticide poisoning. *Acad. Sci.* 2016; 1374 (1): 86–93.
41. **Eyer P., Worek F., Thiermann H., Eddleston M.** Paradox findings may challenge orthodox reasoning in acute organophosphate poisoning. *Chem. Biol. Interact.* 2010; 187 (1–3): 270–
42. **Buckley N.A., Eddleston M., Szincic L.** Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 2: CD005085.
43. **Rahimi R., Nikfar S., Abdollahi M.** Increased morbidity and mortality in acute human organophosphate-poisoned patients treated by oximes: a meta-analysis of clinical trials. *Hum. Exp. Toxicol.* 2006; 25 (3): 157–162.
44. **Chen J.G.** The therapeutic effects of obidoxime chloride on intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning. *Zhonghua Xiandai Zhong Xi Yi Za Zhi (Chin. J. Curr. Tradit.*
45. **West Med J.** 2004; 2: 945–946.
46. **Thiermann H., Szincic L., Eyer F., Worek F., Eyer P., Felgenhauer N.** Modern strategies in therapy of organophosphate poisoning. *Toxicol. Lett.* 1999; 107 (1–3): 233–239.
47. **Johnson S., Peter J.V., Thomas K., Jeyaseelan L., Cherian A.M.** Evaluation of two treatment regimens of pralidoxime (1 gm single bolus dose vs 12 gm infusion) in the management of organophosphorus poisoning. *J. Assoc. Physicians India.* 1996; 44 (8): 529–5
48. **Besser R., Weilemann L.S., Gutmann L.** Efficacy of obidoxime in human organophosphorus poisoning: determination by neuromuscular transmission studies. *Muscle Nerve.* 1995; 18 (1): 15–22.
49. **Paudyal B.P.** Organophosphorus poisoning. *J. Nepal Med. Assoc.* 2008; 47 (172): 251–258.
50. **Abedin M.J., Sayeed A.A., Basher A., Maude R.J., Hoque G., Faiz M.A.** Open-label randomized clinical trial of atropine bolus injection versus incremental boluses plus infusion for organophosphate poisoning in Bangladesh. *J. Med. Toxicol.* 2012; 8 (2): 108–117.
51. **Samuel J., Thomas K., Jeyaseelan L., Peter J.V., Cherian A.M.** Incidence of intermediate syndrome in organophosphorus poisoning. *J. Assoc. Physicians India.* 1995; 43 (5): 321–323.
52. **Pawar K.S., Bhoite R.R., Pillay G.P., Chavan S.C., Malshikare D.S., Garad S.G.** Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 368 (9553): 2136–41
53. **Vucinic S., Antonijevic B., Ilic N.V., Ilic T.V.** Oxime and atropine failure to prevent intermediate syndrome development in acute organophosphate poisoning. *Vojnosanit. Pregl.* 2013; 70 (4): 420–423.
54. **Choi P.T., Quinonez L.G., Cook D.J., Baxter F., Whitehead L.** The use of glycopyrrolate in a case of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning. *P. Can. J. Anaesth.* 1998; 45 (4): 337–340.
55. **Turner S.R., Chad J.E., Price M., Timperley C.M., Bird M., Green A.C., Tattersall J.E.H.** Protection against nerve agent poisoning by a noncompetitive nicotinic antagonist. [in special issue: Selected papers from the 13th Medical Chemical Defence Conference 2011: New Developments in the treatment of intoxications by chemical warfare agents with focus on neurotoxic agents] *Toxicology Letters.* 2011; 206 (1): 105–111.
56. **Бонитенко Ю.Ю., Бонитенко Е.Ю., Першин В.Н.** Конкурентные миорелаксанты и отравления фосфорорганическими инсектицидами. *Медицина.* 2004; 5 (9): 40–44.
57. **Pichamuthu K., Jerobin J., Nair A., John G., Kamalesh J., Thomas K., et al.** Bioscavenger therapy for organophosphate poisoning – an open-labeled pilot randomized trial comparing fresh frozen plasma or albumin with saline in acute organophosphate poisoning in humans. *Clin. Toxicol.* 2010; 48 (8): 813–819.
58. **Güven M., Sungur M., Eser B., Sari I., Altuntaş F.** The effects of fresh frozen plasma on cholinesterase levels and outcomes in patients with organophosphate poisoning. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2004; 42 (5): 617–623.
- Journal of Toxicology – Clinical Toxicology. 1992; 30 (3): 321 – 329.
10. **Indira M., Andrews M.A., Rakesh T.P.** Incidence, predictors, and outcome of intermediate syndrome in cholinergic insecticide poisoning: a prospective observational cohort study. *Clin. Toxicol. (Phila).* 2013; 51 (9): 838–845.
11. **Hulse E.J., Davies J.O.J., Simpson A.J., Sciuto A.M., Eddleston M.** Respiratory complications of organophosphorus nerve agent and insecticide poisoning implications for respiratory and critical care. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2014; 12 (190):

## REFERENCES:

1. **Abdollahi M.** Poisoning with anticholinesterase insecticides in Iran. In: Satoh T., Gupta R.C., eds. Anticholinesterase pesticides: metabolism, neurotoxicity, and epidemiology. John Wiley & Sons, Inc.; 2011: 433–446.
2. **Vasconcellos L.F., Leite A.C., Nascimento O.J.** Organophosphate-induced delayed neuropathy: case report. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2002; 60: 1003–1007.
3. **Чепур С.В.** Delayed organophosphate neuropathy: pathogenesis, prevention and treatment. *Токсикологический вестник.* 2010; 3: 42–43 (in Russian).
4. **Senanayake N., Karaliedde L.** Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316 (13): 761–763
5. **Leon-S F.E., Pradilla A.G., Gamboa N., Vesga E.** Multiple system organ failure, intermediate syndrome, congenital myasthenic syndrome, and anticholinesterase treatment: the linkage is puzzling (letter; comment). *Journal of Toxicology – Clinical Toxicology.* 1996; 34 (2): 245–247.
6. **Karaliedde L., Wheeler H., Maclehorse R., Murray V.** Possible immediate and long-term health effects following exposure to chemical warfare agents. *Public Health.*

- effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316 (13): 761–763
5. **Leon-S F.E., Pradilla A.G., Gamboa N., Vesga E.** Multiple system organ failure, intermediate syndrome, congenital myasthenic syndrome, and anticholinesterase treatment: the linkage is puzzling (letter; comment). *Journal of Toxicology – Clinical Toxicology.* 1996; 34 (2): 245–247.
6. **Karaliedde L., Wheeler H., Maclehorse R., Murray V.** Possible immediate and long-term health effects following exposure to chemical warfare agents. *Public Health.*

- 2000; 114 (4): 238–248.
7. **Çolak S., Erdoğan M.Ö., Baydin A., Afacan M.A., Kati C., Duran L.** Turk. Epidemiology of organophosphate intoxication and predictors of intermediate syndrome. *J. Med. Sci.* 2014; 44 (2): 279–82.
8. **Zakurdaev V.V.** Toxic myopathy with acute intoxication of the WCF. *Voenno-meditsinskiy zhurnal.* 1986; 10: 49–51 (in Russian).
9. **De Bleecker J., Van Den Neucker K., Willens J.** The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: presentation of a case and review of the literature.

- Journal of Toxicology – Clinical Toxicology. 1992; 30 (3): 321 – 329.
10. **Indira M., Andrews M.A., Rakesh T.P.** Incidence, predictors, and outcome of intermediate syndrome in cholinergic insecticide poisoning: a prospective observational cohort study. *Clin. Toxicol. (Phila).* 2013; 51 (9): 838–845.
11. **Hulse E.J., Davies J.O.J., Simpson A.J., Sciuto A.M., Eddleston M.** Respiratory complications of organophosphorus nerve agent and insecticide poisoning implications for respiratory and critical care. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2014; 12 (190):

1342-1354.

12. Coulson J. Predicting the intermediate syndrome in organophosphorus poisoning. *Indian J. Crit. Care Med.* 2015; 19 (7): 377-378.
13. Abdollahi M., Karami-Mohajeri S. A comprehensive review on experimental and clinical findings in intermediate syndrome caused by organophosphate poisoning. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012; 258 (3): 309-314.
14. Karami-Mohajeri S., Nikfar S., Abdollahi M. A systematic review on the nerve-muscle electrophysiology in human organophosphorus pesticide exposure. *Human and Experimental Toxicology.* 2014; 33(1): 92-102.
15. Peter J.V., Jerobin J., Nair A., Bennett A., Samuel P., Chrispal A. Clinical profile and outcome of patients hospitalized with dimethyl and diethyl organophosphate poisoning. *Clin. Toxicol.* 2010; 48 (9): 916-923.
16. Lee F., Lin J.L. Intermediate syndrome after organophosphate intoxication in patient with end-stage renal disease. *Ren. Fail.* 2006; 28 (2): 197-200.
17. De Bleecker J.L. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: an overview of experimental and clinical observations. *Journal of Toxicology – Clinical Toxicology.* 1995; 33 (6): 683-686.
18. De Bleecker J., Van den Neucker K., Colardyn F. Intermediate syndrome in organophosphorus poisoning: a prospective study. *Crit. Care Med.* 1993; 21 (11): 1706-1711.
19. Ray D., Leicester U.K. Organophosphorus esters: an evaluation of chronic neurotoxic effects. *Institute for Environment and Health;* 19
20. Kwong T.C. Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2002; 24 (1): 144-149.
21. Khan S., Hemalatha R., Jeyaseelan L., Oommen A., Zachariah A. Neuroparalysis and oxime efficacy in organophosphate poisoning: a study of butyrylcholinesterase. *Human & Experimental Toxicology.* 2001; 20 (4): 169-174.
22. Sedgwick E.M., Senanayake N. Pathophysiology of the intermediate syndrome of organophosphorus poisoning. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1997; 62 (2): 201-202.
23. Karaliedde L., Baker D., Marrs T.C. Organophosphate-induced intermediate syndrome: aetiology and relationships with myopathy. *Toxicol. Rev.* 2006; 25 (1): 1-14.
24. De Wilde V., Vogelaers D., Colardyn F., Vanderstraeten G., Van den Neucker K., De Bleecker J. Postsynaptic neuromuscular dysfunction in organophosphate induced intermediate syndrome. *Klin. Wochenschr.* 1991; 69 (4): 177-183.
25. John M., Oommen A., Zachariah A. Muscle injury in organophosphorus poisoning and its role in the development of intermediate syndrome. *Neurotoxicology.* 2003; 24 (1): 43-44.
26. Dandapani M., Zachariah A., Kavitha M.R., Jeyaseelan L., Oommen A. Oxidative damage in intermediate syndrome of acute organophosphorus poisoning. *Ind. J. Med. Res.* 2003; 117: 253-259.
27. Perayre Badia M., Leiva Badosa E., Pastó Cardona E., Jódar Massanés R.. Intermediate syndrome after organophosphate poisoning despite continuous infusion of pralidoxime. *An. Med. Interna.* 2007; 24 (3): 129-131.
28. Khan S., Hemalatha R., Jeyaseelan L., Oommen A., Zachariah A. Neuroparalysis and oxime efficacy in organophosphate poisoning: a study of butyrylcholinesterase. *Hum. Exp. Toxicol.* 2001; 20 (4): 169-174.
29. Jin Y.H., Jeong T.O., Lee J.B. Isolated bilateral vocal cord paralysis with intermediate syndrome after organophosphate poisoning. *Clin. Toxicol.* 2008; 46 (5): 482-484.
30. He F., Xu H., Qin F., Xu L., Huang J., He X. Intermediate myasthenia syndrome following acute organophosphates poisoning—an analysis of 21 cases. *Hum. Exp. Toxicol.* 1998; 17 (1): 40-41.
31. De Bleecker J., Willems J., Van Den Neucker K., De Reuck J., Vogelaers D. Prolonged toxicity with intermediate syndrome after combined parathion and methyl parathion poisoning. *J. Toxicol-Clin. Toxicol.* 1992; 30: 333-345.
32. Palimar V. Intermediate syndrome in organophosphorus poisoning. *JIAFM.* 2005; 27 (1): 28-30.
33. Baker D.J., Sedgwick E.M. Single fibre electromyographic changes in man after organophosphate exposure. *Hum. Exp. Toxicol.* 1996; 15 (5): 369-375.
34. Dongren Y., Tao L., Fengsheng H. Electroneurophysiological studies in rats of acute dimethoate poisoning. *Toxicol. Lett.* 1999; 107 (1-3): 249-254.
35. Jayawardane P. The Spectrum of Intermediate Syndrome Following Acute Organophosphate Poisoning: A Prospective Cohort Study from Sri Lanka. *PLoS Medicine.* 2008; 5 (7): 1143-1153.
36. Aygun D., Doganay Z., Altintop L., Guven H., Onar M., Deniz T. Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2002; 40 (7): 903-910.
37. Chetan Kumar G., Bhuvana K., Venkatarathnamma P.N., Sarala N. Serum creatine phosphokinase as predictor of intermediate syndrome in organophosphorus poisoning. *Indian J. Crit. Care Med.* 2015 Jul; 19 (7): 384-387.
38. Wan W.G., Jiang L., Zheng S.C., Qiu H.M., Xuan D.D., Zou H.J. Comprehensive analysis on variation of cardiac enzyme and troponin induced by acute organophosphorus poisoning. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2012; 30 (6): 452-455.
39. Aygun D., Erenler A.K., Karatas A.D., Baydin A. Intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning: correlation with initial serum levels of muscle enzymes. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2000; 100 (3): 201-204.
40. Bird S.B., Krajacic P., Sawamoto K., Bunya N., Loro E., Khurana T.S., Ann N.Y. Pharmacotherapy to protect the neuromuscular junction after acute organophosphorus pesticide poisoning. *Acad. Sci.* 2016; 1374 (1): 86-93.
41. Eyer P., Worek F., Thiermann H., Eddleston M. Paradox findings may challenge orthodox reasoning in acute organophosphate poisoning. *Chem Biol Interact.* 2010; 187 (1-3): 270-272.
42. Buckley N.A., Eddleston M., Szinicz L. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 2: CD005085.
43. Rahimi R., Nikfar S., Abdollahi M. Increased morbidity and mortality in acute human organophosphate-poisoned patients treated by oximes: a meta-analysis of clinical trials. *Hum. Exp. Toxicol.* 2006; 25 (3): 157-162.
44. Chen J.G. The therapeutic effects of obidoxime chloride on intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning. *Zhonghua Xiandai Zhong Xi Yi Za Zhi (Chin. J. Curr. Tradit. Med.)* 2004; 2: 945-946.
45. West Med. 2011; 2: 945-946.
46. Thiermann H., Szinicz L., Eyer F., Worek F., Eyer P., Felgenhauer N. Modern strategies in therapy of organophosphate poisoning. *Toxicol. Lett.* 1999; 107 (1-3): 233-239.
47. Johnson S., Peter J.V., Thomas K., Jeyaseelan L., Cheria A.M. Evaluation of two treatment regimens of pralidoxime (1 gm single bolus dose vs 12 gm infusion) in the management of organophosphorus poisoning. *J. Assoc. Physicians India.* 1996; 44 (8): 529-5
48. Besser R., Weilemann L.S., Gutmann L. Efficacy of obidoxime in human organophosphorus poisoning: determination by neuromuscular transmission studies. *Muscle Nerve.* 1995; 18 (1): 15-22.
49. Paudyal B.P. Organophosphorus poisoning. *JNMA J. Nepal Med. Assoc.* 2008; 47 (172): 251-258.
50. Abedin M.J., Sayeed A.A., Basher A., Maude R.J., Hoque G., Faiz M.A. Open-label randomized clinical trial of atropine bolus injection versus incremental boluses plus infusion for organophosphate poisoning in Bangladesh. *J. Med. Toxicol.* 2012; 8 (2): 108-117.
51. Samuel J., Thomas K., Jeyaseelan L., Peter J.V., Cheria A.M. Incidence of intermediate syndrome in organophosphorus poisoning. *J. Assoc. Physicians India.* 1995; 43 (5): 321-323.
52. Pawar K.S., Bhoite R.R., Pillay C.P., Chavan S.C., Malshikare D.S., Garad S.G. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 368 (9553): 2136-41
53. Vucinic S., Antonijevic B., Ilic N.V., Ilic T.V. Oxime and atropine failure to prevent intermediate syndrome development in acute organophosphate poisoning. *Vojnosanit. Pregl.* 2013; 70 (4): 420-423.
54. Choi P.T., Quinonez L.G., Cook D.J., Baxter F., Whitehead L. The use of glycopyrrolate in a case of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning. *P. Can. J. Anaesth.* 1998; 45 (4): 337-340.
55. Turner S.R., Chad J.E., Price M., Timperley C.M., Bird M., Green A.C., Tattersall J.E.H. Protection against nerve agent poisoning by a noncompetitive nicotinic antagonist. [in special issue: Selected papers from the 13th Medical Chemical Defence Conference 2011: New Developments in the treatment of intoxications by chemical warfare agents with focus on neurotoxic agents] *Toxicology Letters.* 2011; 206 (1): 105-111.
56. Bonitenko Yu.Yu., Bonitenko E.Yu., Pershin V.N. Competitive muscle relaxants and poisoning by organophosphorus insecticides. *Medline.* 2004; 5 (9): 40-44 (in Russian)
57. Pichamuthu K., Jerobin J., Nair A., John G., Kamalesh J., Thomas K., et al. Bioscavenger therapy for organophosphate poisoning – an open-labeled pilot randomized trial comparing fresh frozen plasma or albumin with saline in acute organophosphate poisoning in humans. *Clin. Toxicol.* 2010; 48 (8): 813-819.
58. Guven M., Sungur M., Eser B., Sari I., Altuntas F. The effects of fresh frozen plasma on cholinesterase levels and outcomes in patients with organophosphate poisoning. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2004; 42 (5): 617-623.

M.A. Tyunin, S.V. Chepur, A.S. Gogolevsky, D.V. Selivanov, N.I. Burtseva, N.S. Ilyinskiy

## THE PROBLEM OF THE INTERMEDIATE SYNDROME FOLLOWING POISONING WITH ANTI-CHOLINESTERASE AGENTS

State Research and Test Institute of Military Medicine, S.M. Kirov Medical Military Academy, 195043, Saint-Petersburg, Russian Federation

Etiology and pathogenesis current concepts of the intermediate syndrome in cases of poisoning with anticholinesterase compounds (organophosphorus compounds, carbamates) are considered in the review. Characteristics of the syndrome clinical picture and its diagnostics methods using electromyography are presented. Data on the experience of broadly used basic antidotal agents (cholinesterase reactivators, M- and N-cholinoreceptors) and pathogenic therapy of poisonings were analyzed and summarized. To solve the problem, priority research directions were determined, such as search for formation mechanisms of the nondepolarizing neuromuscular blocker and development of methods for prophylaxis and therapy using drugs targeting N-cholinoreceptors.

**Keywords:** organophosphorus compounds, intermediate syndrome, electromyography, diagnostics, therapy.

Переработанный материал поступил в редакцию 18.07.2017 г.