

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

М. А. ИВАНОВА

БОТУЛИЗМ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2009

УДК 616.981.553 (075.8)
ББК 55.14 я 73
И 21

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 24.10.2007 г., протокол № 2

Рецензенты: ассист. каф. инфекционных болезней Белорусской медицинской академии последипломного образования Н. М. Шавлов; зав. клинико-экспериментальной лабораторией хронических нейроинфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии С. О. Вельгин

Иванова, М. А.

И 21 Ботулизм : учеб.-метод. пособие / М. А. Иванова. – Минск : БГМУ, 2009. – 24 с.

ISBN 978-985-462-801-1.

Представлены современные данные по клинике, диагностике и лечению ботулизма. Даны подробные рекомендации по тактике ведения больных ботулизмом.

Издание предназначено для студентов 4–6-го курсов всех факультетов, врачей-стажеров.

УДК 616.981.553 (075.8)
ББК 55.14 я 73

ISBN 978-985-462-801-1

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2009

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭТИОЛОГИЯ

Ботулизм — острое инфекционное заболевание, обусловленное поражением экзотоксинами *Clostridium botulinum* нервной системы с развитием вялых параличей поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, потенциально смертельное при вовлечении дыхательной мускулатуры.

Ботулизм (от латинского слова — колбаса) известен с начала XIX в., когда в 1822 г. предположили, что виновницей заболевания является «жирная кислота» колбас. В 1897 г. Van Ermengen установил связь ботулизма с бактериальным токсином.

Возбудители ботулизма — *Clostridium botulinum* — классифицируются как один вид, однако это неоднородная группа бактерий. *C. botulinum* представляют собой анаэробные подвижные грамотрицательные (в молодых культурах) палочки; образуют при неблагоприятных условиях овальные субтерминальные споры; продуцируют нейротоксины (ботулотоксины). Однако токсины, проявляя сходную фармакологическую активность, имеют различные антигенные свойства, т. е. антитела к одному токсину не нейтрализуют другие. Известно 8 серологических вариантов ботулотоксина и, соответственно, 8 серологических типов *C. botulinum* — А, В, С₁, С₂ (не имеет свойств нейротоксина), D, E, F и G. Ботулизм у людей в первую очередь обусловлен токсинами *C. botulinum*, однако выявлены нейротоксигенные штаммы других клостридий — *C. baratii*, продуцирующие токсин типа F, и *C. butyricum*, производящие токсин типа E. Интересно, что, несмотря на статус самого сильного биологического яда (ботулотоксин в 15–100 тыс. раз токсичнее зарина!), восприимчивость к ботулотоксину значительно варьируется среди позвоночных животных. Заболевание у человека вызывают токсины А, В, E и очень редко F. Из всех патогенных клостридий ботулинические клостридии больше всего отвечают критериям сапрофитизма. Они широко распространены в природе, в почве (причем не только в окультуренной), в иле озер и прудов, гниющих останках животных и растений. Пищеварительный тракт птиц, млекопитающих и рыб редко содержит эти клостридии, обычно это транзиторное состояние.

В неблагоприятных условиях во внешней среде вегетативные формы возбудителей ботулизма образуют споры. Они чрезвычайно устойчивы к различным физическим и химическим факторам, в частности, выдерживают кипячение в течение 4–5 ч, воздействие высоких концентраций различных дезинфицирующих средств, сохраняются в продуктах, содержащих до 18 % поваренной соли при Ph > 4,6. Споры устойчивы к заморажи-

ванию (до $-190\text{ }^{\circ}\text{C}$!) и высушиванию, к прямому ультрафиолетовому облучению.

Однако токсин, который отвечает за клинические проявления ботулизма, продуцируется только вегетативными формами *C. botulinum*. Угроза возникает при прорастании спор и размножении *C. botulinum* в подходящих условиях: при отсутствии кислорода, оптимальных температуре, кислотности среды, наличии других микроорганизмов и др. Чтобы споры проросли, необходимо сочетание этих условий. Именно поэтому ботулизм встречается довольно редко, а ботулотоксин образуется в первую очередь в консервированных пищевых продуктах. ***Отравление ботулотоксином не может быть связано со свежеприготовленной пищей, даже если она содержит термоустойчивые споры C. botulinum.***

Целый ряд веществ, задействованных при консервировании: нитриты, сорбитоловая кислота, феноловые антиоксиданты, полифосфаты, аскорбиновая кислота — тормозят рост *C. botulinum* и токсинообразование. Молочнокислые бактерии (*Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Lactococcus*) также ингибируют рост *C. botulinum* благодаря продукции кислоты. Что касается температурного диапазона роста и токсинообразования, то он достаточно велик: от 10 до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Более того, непротеолитические штаммы возбудителя, включая тип E, растут даже при $3,3\text{ }^{\circ}\text{C}$!

Оптимальная для роста кислотность среды ограничена диапазоном $\text{pH} = 4,6\text{--}4,8$. Однако некоторые белки сои и говядины могут «защищать» *C. botulinum* при $\text{pH} < 4,6$. К тому же некоторые консервированные продукты могут содержать своеобразные «карманы низкой кислотности», особенно при малом содержании воды, что бывает достаточным для поддержания токсинообразования.

Ботулотоксин является экзотоксином, накапливается в цитоплазме бактерий и высвобождается при их аутолизе (усиливается при образовании спор) в виде комплекса с инертными белками. Последние защищают токсический компонент от действия протеолитических ферментов и кислоты желудочного сока, но эта защита относительна и в кровь всасывается только малая часть токсина. По химической структуре ботулотоксин — белок. При накоплении в консервированных продуктах сохраняется годами, стоек к высоким концентрациям поваренной соли (до 18%), сахарозы (до 55%), специям. Термолабилен, при температуре $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ инактивируется через минуту, при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ — через 5 мин. Чтобы полностью обезопасить пищевой продукт, достаточно равномерно прогреть до $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10 мин или до $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение получаса.

Несмотря на серологическую специфичность, ботулинические токсины идентичны по механизму патологического воздействия на организм человека и, соответственно, по клиническим проявлениям заболевания.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По источникам и способам поступления ботулотоксина в организм человека выделяют четыре формы ботулизма. Наиболее часто встречается **пищевой ботулизм** как результат употребления в пищу продуктов, в которых уже накопился токсин. **Раневой ботулизм** обусловлен токсином, который образуется в анаэробных условиях контаминированной спорами *C. botulinum* раны (как при столбняке). **Ботулизм младенцев** (только дети до 12 мес.!) — результат продукции и всасывания токсина в кишечнике детей при прорастании спор *C. botulinum*. Спорная четвертая форма — **ботулизм взрослых и детей старше года**, возникающий вследствие эндогенного кишечного токсинообразования (несколько сообщений в литературе).

ПИЩЕВОЙ БОТУЛИЗМ

Как уже говорилось выше, возбудители ботулизма широко распространены в природе. Практически все пищевые продукты, загрязненные почвой или содержимым кишечника животных, птиц, рыб, могут содержать споры *C. botulinum*. Однако заболевание может возникнуть только при употреблении в пищу таких продуктов питания, которые хранились при анаэробных или близких к ним условиях без достаточной предварительной термической обработки (причем в домашних условиях невозможно добиться при консервировании температуры 120 °С и повышенного давления, необходимых для гибели спор *C. botulinum*). Это могут быть консервы, особенно домашнего приготовления, копченые, вяленые мясные и рыбные изделия, а также другие продукты, в которых имеются условия для развития вегетативных форм микробов и токсинообразования. В подходящих условиях для накопления патогенетически значимого количества токсина в культуре *C. botulinum* типа А достаточно суток. Продукция токсина не изменяет органолептических свойств продуктов, можно лишь отметить легкий запах прогорклого масла. Знание врачом возможных пищевых источников ботулотоксина имеет большое значение для сбора эпиданамнеза и постановки диагноза (табл. 1).

В Беларуси по данным, опубликованным в 1984 г., ботулизм был связан преимущественно с употреблением маринованных грибов домашнего приготовления, реже копчеными мясными продуктами, консервированными овощами и рыбой.

В России чаще регистрируются заболевания, связанные преимущественно с употреблением грибов домашнего консервирования, копченой или вяленой рыбы.

Пищевые источники ботулотоксина

Продукты питания	Эпидемиологическое значение для Республики Беларусь (++++)	Примечания
Маринованные грибы	++++	Грибы всегда обильно контаминированы спорами <i>C. botulinum</i> из почвы, даже после промывания водой. К сожалению, преследуя цель придания продукту приятного вкуса, мы создаем подходящие условия для прорастания спор и образования токсина (мало соли, уксуса и специй)
Соленые грибы	++	Распространено заблуждение, что соление грибов в негерметично закупоренной таре не приводит к образованию ботулотоксина. Необходимо помнить, что при использовании для соления больших стеклянных, эмалированных, полиэтиленовых емкостей в центре грибной массы образуются анаэробные условия. Характерно неравномерное накопление токсина, с этим связаны случаи избирательного поражения ботулизмом после употребления общего продукта
Консервированное мясо (тушенка)	+	В домашних условиях нельзя консервировать в герметически закрытых банках мясо!
Маринованные, соленые овощи	++ +	Консервировать овощи (огурцы, зеленый горошек и др.), не содержащие естественной кислоты, можно только с добавлением кислоты
Овощные тушенки	+	Часто источником отравлений становятся такие низкокислотные консервы, как баклажанная икра, фаршированный перец, маринованные баклажаны
Колбасы сыровяленые, копченые, окорока, полендвицы	++++	Из мясных продуктов домашнего приготовления наибольшую опасность в отношении ботулизма представляют сырокопченые окорока и колбасы. В домашних условиях могут допускаться санитарные и технологические нарушения, приводящие к заражению окороков и колбас возбудителем ботулизма, к его размножению и токсинообразованию. Такие продукты следует проваривать перед едой, чтобы разрушить токсин и уничтожить вегетативные формы микроба
Рыба соленая, вяленая, копченая	+	Споры <i>C. botulinum</i> проникают в кишечник рыб с илом и загрязненной водой, а если рыба до засолки хранилась в тепле, споры прорастают и возбудители ботулизма выделяют токсин. Заготавливать рыбу можно только выпотрошенную

В странах Европейского Союза были зафиксированы вспышки ботулизма, вызванные консервированными грибами и овощами в Италии, кре-

ветками во Франции, вяленой рыбой в Норвегии и Великобритании. Во Франции и Италии вспышки были обусловлены токсином типа В. Несколько случаев заболевания, вызванного токсином типа Е, были связаны с морепродуктами.

Сообщения из Китая и Италии свидетельствуют о случаях пищевого ботулизма, вызванного *C. butyricum* (продуцирует токсин типа Е) — другого вида клостридий.

В США за период 1973–1996 гг. зарегистрировано 724 случая пищевого ботулизма, 103 — раневого ботулизма, 1444 — ботулизма новорожденных. Почти половина случаев пищевого ботулизма связана с токсином типа А, остальную часть разделили токсины В и Е. Источниками ботулотоксина чаще всего являлись традиционные американские продукты: картофель, запеченный в алюминиевой фольге, сырны палочки, чеснок и лук в масле, соленая и вяленая рыба. Почти 4 % от всех вспышек заболевания были связаны с ресторанным питанием!

РАНЕВОЙ БОТУЛИЗМ

Раневой ботулизм может возникнуть вследствие загрязнения ран субстратом, содержащим споры *C. botulinum*. При создании в ране анаэробных условий из спор прорастают вегетативные формы, продуцирующие ботулотоксин. При его резорбции развиваются типичные для ботулизма неврологические расстройства. Своеобразной формой раневого ботулизма является ботулизм у наркоманов. Заражение происходит в результате инъекций или даже кожных скарификаций «черного героина» («черной смолы»), исходный материал для приготовления которого загрязнен почвой и может содержать споры *C. botulinum*. В случае абсцедирования в местах инъекций создаются предпосылки развития заболевания, как и при раневом ботулизме. В США с 1986 по 1996 гг. зарегистрировано 78 случаев раневого ботулизма у инъекционных наркоманов. Большинство наркоманов вводило героин подкожно. Наиболее вероятная причина заболевания — применение загрязненного наркотика, произведенного в Мексике.

Раневой ботулизм в Европе встречается редко, в отличие от США, где он в основном наблюдается среди инъекционных наркоманов. В Италии раневой ботулизм встречается среди некоторых категорий рабочих.

БОТУЛИЗМ МЛАДЕНЦЕВ

Эта форма ботулизма наблюдается преимущественно у детей 1-го года жизни. Впервые эта форма заболевания описана в США в 1975 г. Ежегодно в США регистрируется около 60 случаев, в этой стране ботулизм младенцев встречается чаще всего. Большинство заболевших детей находились на частичном или полном искусственном вскармливании, имели при рождении высокую массу тела, страдали запорами, их матери

старше по возрасту и более образованные по сравнению с основной популяцией. Полагают, что вследствие особенностей микрофлоры кишечника младенцев, попавшие в желудочно-кишечный тракт ребенка споры находят благоприятные условия для прорастания в вегетативные формы и продуцирования токсинов. Вероятнее всего в кишечник детей споры попадают с медом.

Экспериментальные исследования и клинические наблюдения свидетельствуют о возможности заболевания в результате аэрогенного заражения ботулотоксинами. В таких случаях всасывание их в кровь происходит через слизистую оболочку дыхательных путей. В естественных условиях подобные заболевания невозможны.

Несмотря на сообщения в литературе о случаях ботулизма у взрослых и детей старше года вследствие токсинообразования *in vivo* (в кишечнике) после поглощения спор *C. botulinum*, эта форма заболевания весьма неубедительна.

Таким образом, эпидемиология ботулизма весьма сложная. Болезнь может развиваться вследствие попадания в организм только ботулотоксинов, токсинов и возбудителей или только спор.

ПАТОГЕНЕЗ

В патогенезе ботулизма ведущая роль принадлежит токсину. Именно поэтому необходимо остановиться на изучении этого вещества более подробно. Без этих подробностей невозможно переходить к клинике, знание которой врачом любой специальности ведет к постановке раннего диагноза и спасению жизни больного.

Структура и механизм действия каждого из семи нейротоксинов схожи. Гены, кодирующие ботулотоксины, локализованы на плаزمиде или присутствуют в составе бактериофагов. Нейротоксины синтезируются в виде неактивных полипептидов с молекулярной массой 150 кДа, которые активируются протеазами при бактериолизисе. Активный токсин состоит из тяжелой (Т, 100 kDa) и легкой цепей (Л, 50 kDa), связанных дисульфидной связью, как показано на рис. Трипсин, тканевые и собственные протеиназы расщепляют молекулу на два субкомпонента (легкий и тяжелый), которые до внедрения в чувствительные клетки (нейроны) соответствуют А- и В-фрагментам бинарных токсинов. Поражение нервной клетки (холинергического нервного окончания) происходит в четыре этапа:

I — связывание тяжелой цепи с рецепторами на пресинаптической мембране моторных нейронов периферической нервной системы.

II — интернализация активного токсина в виде эндосомы.

III — транслокация токсина в цитозоль (работает тяжелая цепь).

IV — ферментативное расщепление белков-мишеней с помощью легкой цепи, что препятствует высвобождению нейротрансмиттера ацетилхолина и передаче нервного импульса. Дело в том, что легкие цепи ботулотоксинов всех типов представляют собой цинкзависимые (Zn) эндопептидазы, которые расщепляют по крайней мере три белка (на рис. VAMP, SNAP-25, syntaxin), ответственные за высвобождение ацетилхолина из везикул. Эффект ботулотоксина строго избирателен только в отношении транспортных белков ацетилхолина, он не нарушает высвобождение других нейромедиаторов и трофических факторов.

Возникающая функциональная денервация мышц способствует активации синтеза нейротрофических факторов и развитию дополнительных отростков аксона, которые впоследствии формируют новые нервно-мышечные синапсы. Помимо образования новых синапсов для восстановления нормальной нервно-мышечной передачи, необходимо обновление транспортного белка SNAP-25, который синтезируется в телах мотонейронов и транспортируется по аксонам к пресинаптическим мембранам. Процесс реиннервации занимает несколько месяцев, чем и объясняется срок непосредственного действия ботулотоксина и восстановления после болезни.

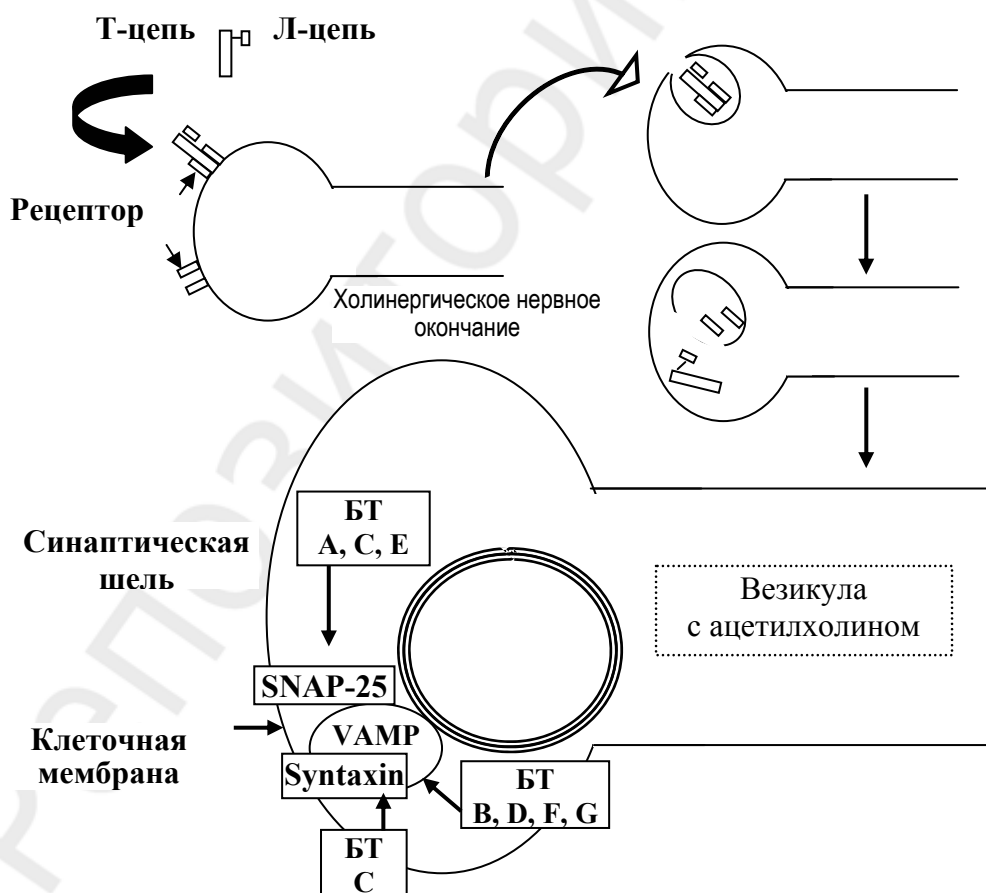


Рис. Механизм повреждающего действия ботулотоксина

Важно понимать, что ботулотоксин нарушает высвобождение ацетилхолина, а не его образование.

Таким образом эффект токсина будет ограничен блокадой периферических холинергических нервных окончаний, включая нервно-мышечные соединения, постганглионарные парасимпатические нервные окончания и периферические ганглии. Такая блокада приведет к характерным двусторонним нисходящим вялым параличам мышц, которые иннервируются краниальными, спинальными и холинергическими автономными нервами, но без вовлечения адренергических и чувствительных нервов. Ботулотоксин не проникает через гематоэнцефалический барьер. *Сознание пациентов с ботулизмом не нарушается до появления тяжелой гипоксии, с ними легко вступить в контакт, что имеет огромное значение для сбора анамнеза и обследования.*

Нервная система не является единственной мишенью для ботулотоксинов. Установлено, что они способствуют резкому угнетению фагоцитарной активности лейкоцитов, нарушениям метаболизма в эритроцитах, трофики. При ботулизме вследствие опосредованного или прямого действия токсина развиваются все разновидности гипоксии — гипоксическая, гистотоксическая, гемическая и циркуляторная.

В прил. приведены данные по некоторым аспектам структуры и функции нервной системы человека, которые помогут понять патогенез и клинику ботулизма.

СИМПТОМЫ И ТЕЧЕНИЕ

Инкубационный период при пищевом ботулизме длится от 6 ч до 10 дней, однако чаще его продолжительность 18–36 ч. Начало может быть острым или постепенным, тяжесть симптоматики варьируется от легкой до тяжелой. Смерть может наступить в течение 1-х суток от поступления в организм ботулотоксина.

Симптоматика при ботулизме носит ярко выраженный индивидуальный для каждого пациента характер, складывается из многих признаков, симптомов и далеко не всегда имеет отражение в жалобах больного. Пациенты вообще склонны к самодиагностике, они интуитивно выбирают наиболее неприятные или выраженные признаки болезни и, соответственно, обращаются к врачам различных специальностей.

Общие признаки ботулизма:

- отсутствие лихорадки (если нет другой инфекции);
- симметричность неврологической симптоматики;
- сохранность сознания (если не присоединилась тяжелая дыхательная недостаточность);
- отсутствие чувствительных расстройств.

В клинической картине всех форм ботулизма превалирует неврологическая симптоматика. Лихорадка обычно отсутствует, однако наличие в консервированной пище других бактерий и их токсинов, наряду с ботулотоксином, может спровоцировать такую реакцию организма на их воздействие, а также боли в животе, тошноту, иногда рвоту, реже диарею. Такой *гастроинтестинальный синдром* может предшествовать или сопровождать неврологические симптомы при пищевом ботулизме. У пациентов наблюдается симметричная неврологическая симптоматика, которую можно охарактеризовать как прогрессирующую нисходящую слабость или параличи, в первую очередь мышц, иннервируемых краниальными нервами с вовлечением мышц шеи, туловища, верхних и нижних конечностей. Наиболее ранние жалобы: сухость во рту, затруднение при рассмотрении близлежащих предметов, чтении обычного шрифта (дымка или сетка перед глазами), двоение в глазах (диплопия). При мягкой ранней симптоматике другие симптомы могут и не развиваться, обычно к врачам люди с такими проявлениями заболевания не обращаются. В более тяжелых случаях начальная симптоматика прогрессирует появлением дисфонии (пациенты обращают внимание на изменение голоса, его грубость, хриплость), дизартрии (речь неясная, смазанная, часто с носовым оттенком), дисфагии (ощущение кома в горле, поперхивание, когда жидкая пища забрасывается в носоглотку, трудности с проглатыванием твердой пищи усугубляются гипосаливацией) и выраженной мышечной слабости. Развивается паралич гладкой мускулатуры кишечника, что приводит к запорам. Пациенты могут жаловаться на головокружение, затруднение мочеиспускания, боль в горле при глотании (сухость слизистой полости ротоглотки!). Частота регистрации жалоб пациентов при ботулизме приведена в табл. 2. При выраженной интоксикации *офтальмоплегический* и *бульбарного паралича синдромы* могут достигать максимальных проявлений (см. прил.). В этот период возможна аспирация пищи, воды, слюны с развитием аспирационной пневмонии, гнойного трахеобронхита.

Таблица 2

Частота регистрации жалоб пациентов при ботулизме

Жалобы	Частота, %
Нарушение глотания	96
Сухость во рту	93
Двоение в глазах	91
Нарушение речи	84
Утомляемость	77
Запоры	73
Слабость в верхних конечностях	73
Слабость в нижних конечностях	69
Дымка перед глазами	65
Тошнота	64
Нарушение дыхания	60

Жалобы	Частота, %
Рвота	59
Боль в горле	54
Головокружение	51
Боли в животе	42
Диарея	19
Парестезии	14

При осмотре в разгар заболевания больные в сознании, адинамичные. Лицо гипомимичное, маскообразное. Двусторонний, реже односторонний птоз. Зрачки расширены (мидриаз), вяло или не реагируют на свет, возможны нистагм, косоглазие (страбизм). Слизистая оболочка ротоглотки — сухая, глотки — ярко-красная. Отмечается парез мягкого нёба (рефлекс ослаблен или отсутствует).

Из-за слабости скелетной мускулатуры больные малоподвижны, при ходьбе могут пошатываться. Сухожильные рефлексы снижены, иногда отсутствуют.

При обследовании органов дыхания обращает внимание поверхностное дыхание, дыхательные шумы ослаблены.

Изменения сердечно-сосудистой системы обнаруживаются преимущественно при среднетяжелом и тяжелом течении болезни — тахикардия, артериальная гипотензия, а иногда гипертензия, метаболические изменения ЭКГ.

Для развернутой клинической картины ботулизма характерен выраженный парез желудочно-кишечного тракта, проявляющийся умеренным вздутием живота, резким ослаблением перистальтических шумов. Симптомы, встречающиеся при ботулизме, регистрируются у отдельных пациентов в индивидуальных сочетаниях (табл. 3).

Таблица 3

Частота регистрации симптомов при ботулизме

Симптомы	Частота, %
Сохранность сознания	90
Птоз	73
Паралич зрения	65
Мидриаз, вялая реакция зрачков на свет	44
Нистагм	22
Вялые параличи лицевой мускулатуры	63
Снижение глоточного рефлекса	65
Слабость мышц языка	58
Слабость мышц верхних конечностей	75
Слабость мышц нижних конечностей	69
Гипо- или арефлексия	40
Атаксия	17

Исследования периферической крови не выявляют особых отклонений от нормы, за исключением моноцитоза, который встречается тоже не всегда. Лейкоцитоз, нейтрофилез, ускоренная СОЭ должны настораживать в отношении возможного гнойного осложнения ботулизма.

Вовлечение в процесс поражения дыхательной мускулатуры ведет к дыхательной недостаточности и даже смерти без вентиляционной поддержки. Учитывая, что восстановление функции мышц при ботулизме происходит в результате регенерации новых нервно-мышечных соединений, то понятны средние сроки вентиляционной поддержки — от 2 до 8 нед., теоретически — до 7 мес. Летальность от пищевого ботулизма — 5–10 % случаев, причем в ранние сроки болезни основные причины — недооценка тяжести и развитие вторичных бактериальных процессов в легких. Летальность после 2 нед. чаще связана с осложнениями длительной механической вентиляции легких.

В отношении исходов деление болезни по степени тяжести довольно условно, т. к. даже при легком и тем более среднетяжелом течении заболевания наблюдаются случаи внезапной остановки дыхания.

ОСОБЕННОСТИ РАНЕВОГО БОТУЛИЗМА И БОТУЛИЗМА МЛАДЕНЦЕВ

Раневой ботулизм. Средняя продолжительность инкубационного периода 10 дней. Неврологическая симптоматика та же, что и при пищевом ботулизме. Гастроинтестинальный синдром отсутствует. Возможна лихорадка при смешанном микробном раневом процессе.

Ботулизм младенцев. Инкубационный период, по литературным данным, — 3–30 дней. Клиническое течение заболевания от бессимптомного до паралитического и внезапной смерти. Основным и часто первым проявлением болезни является запор (3 и более суток отсутствие дефекации). Другие клинические симптомы включают вялость, заторможенность, слабое сосание и глотание, гипотонию, негромкий крик, отказ от еды, генерализованную мышечную слабость, недержание головы. Неврологическая симптоматика включает офтальмоплегический синдром, бульбарные нарушения, слабость анального сфинктера. Дыхательная недостаточность встречается почти у 50 % пациентов. При раннем развитии поражений дыхательных мышц эта болезнь может быть причиной так называемой внезапной смерти детей годовалого возраста.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Наиболее типичными осложнениями являются аспирационная пневмония, ателектазы, гнойные трахеобронхиты, гнойный сиаладенит.

Осложнения, связанные с инвазивными методами лечения (интубация, трахеостомия, ИВЛ, катетеризация мочевого пузыря и др.), обусловлены присоединением вторичной инфекции.

Одним из наиболее частых осложнений лекарственной терапии ботулизма является сывороточная болезнь, развивающаяся на 8–10 сут примерно у каждого третьего больного, получавшего гетерологичную противоботулиническую сыворотку. Она развивается, как правило, в период регрессии неврологических симптомов ботулизма.

ДИАГНОЗ

Распознавание ботулизма основывается на *всестороннем знании и анализе клинической картины болезни и эпидемиологических предпосылок*. Отсутствие последних не исключает этого опасного заболевания. Неврологические расстройства часто служат поводом для ошибочной диагностики заболеваний нервной системы иной этиологии. Дифференциальная диагностика заболевания проводится с миастенией гравис, нарушением мозгового кровообращения, энцефалитом, синдромом Гийена–Барре, бактериальными и химическими интоксикациями (угарный газ, метиловый спирт, фосфорорганические соединения, атропин), отравлением грибами, реакцией на медикаменты (аминогликозиды), полиомиелитом, дифтерией, психиатрическими заболеваниями.

При дифференциальной диагностике необходимо учитывать признаки, *исключающие* ботулизм. К ним относятся менингеальные симптомы, патологические изменения цереброспинальной жидкости, центральные (спастические) параличи, нарушения чувствительности (альтернирующие параличи), судороги, нарушения сознания, психические расстройства, а также синдром общей инфекционной интоксикации при развитой картине неврологических расстройств.

Для дифференциальной диагностики с миастеническим синдромом используют пробы с ацетилхолинэстеразными препаратами (прозерин), которые при ботулизме не оказывают терапевтического эффекта.

В настоящее время в связи с повышением заболеваемости дифтерией актуальна дифференциальная диагностика с дифтерийными полиневритами. Необходимо учитывать предшествовавшие неврологическим расстройствам лихорадку и дифтерийное поражение глотки, остаточные проявления которого могут еще сохраняться, а также одновременные тяжелые поражения миокарда.

При передозировке атропина или отравлении веществами со сходным действием (белладонна, белена, дурман и др.) развиваются мидриаз и сухость во рту, свойственные и ботулизму. Но ботулиническую интокси-

кацию в таких случаях позволяют исключить нарушения психики, в тяжелых случаях — судороги.

Определенные трудности в диагностике могут возникнуть в начальном периоде ботулизма при наличии синдрома острого гастроэнтерита. В таких случаях возникает необходимость дифференциальной диагностики с пищевыми токсикоинфекциями. При ботулизме рвота, диарея — кратковременные, редко сопровождаются синдромом общей инфекционной интоксикации, а внимательный осмотр и последующее обязательное в таких случаях, целенаправленное наблюдение позволяют выявить мышечную слабость, гипосаливацию, а также неврологические расстройства и, прежде всего, нарушения остроты зрения.

Для подтверждения диагноза решающее значение имеют обнаружение и идентификация ботулинического токсина в сыворотке крови, рвотных массах больных или промывных водах желудка, а также в пищевых продуктах, при употреблении которых могло произойти отравление. *Обнаружение ботулинического токсина в крови является абсолютным подтверждением этиологии заболевания.* Биологическая проба на мышцах в настоящее время является единственным диагностическим методом для определения и идентификации ботулотоксина. Мышам внутрибрюшинно вводят кровь больного, экстракты испражнений или пищевых продуктов, фильтрат микробиологической культуры и наблюдают 4 сут. Контрольным мышам вводят нейтрализующие сыворотки типов А, В и Е. Признаки интоксикации у животных регистрируются уже через 6–24 ч. Этот метод позволяет определить не более, чем 0,03 нг токсина.

В стадии разработки и внедрения реакция твердофазного иммуноферментного анализа, полимеразная цепная реакция для определения *Clostridia spp* и бактериальной ДНК, кодирующей токсин, и другие методики. Определение антител к ботулотоксину неинформативно, т. к. он обладает слабой иммуногенностью.

Для выделения возбудителя ботулизма можно производить посеvy содержимого желудка (в первые 72 ч от начала клиники), испражнений, подозрительных продуктов на анаэробные питательные среды (Кита-Тароцци, казеиново-грибную, бульон Хотингера и др.). Необходимо помнить, что *C. botulinum* широко распространены в природе, поэтому наличие их в образцах пищевых продуктов не является подтверждением диагноза.

Однако для определения серологического типа, продуцируемого возбудителем токсина, требуется дополнительное время. Исследованиям на определение токсина и выделение возбудителя подлежит секционный материал, а в случаях раневого ботулизма — отделяемое из раны, кусочки отторгающейся омертвевшей ткани, тампоны из раны. Ботулизм младенцев подтверждается определением в их крови ботулотоксинов и (или) возбудителей в испражнениях.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапия при ботулизме во всех случаях должна быть неотложной, а наблюдение за больными постоянным, обеспечивающим профилактику осложнений и готовность к немедленной дыхательной реанимации. Всем больным, если прошло не более 72 ч от момента поглощения токсина с пищей, уже на догоспитальном этапе показано промывание желудка. Его проводят вначале кипяченой водой, чтобы получить материал для лабораторного исследования, а затем 2–5%-ным раствором натрия гидрокарбоната с целью одновременной нейтрализации токсина. Для промывания желудка используют толстый, а если глотание нарушено — тонкий желудочный или назогастральный зонд. Процедуру продолжают до получения чистых промывных вод. **Следует помнить, что при разрывах или поражениях мышц глотки и гортани промывание желудка небезопасно из-за возможного попадания его содержимого в дыхательные пути.** С целью выведения из кишечника еще не всосавшегося токсина показаны высокие очистительные клизмы (при отсутствии признаков кишечной непроходимости) с 5%-ным раствором натрия гидрокарбоната после отбора проб для лабораторных исследований. После промывания желудка больным следует дать внутрь или ввести через зонд энтеросорбенты.

Одновременно с попытками механического удаления или нейтрализации ботулотоксина в желудочно-кишечном тракте щелочными водными растворами больным, не дожидаясь лабораторного подтверждения, вводят антитоксическую противоботулиническую сыворотку. **Промедление недопустимо, т. к. антитоксин нейтрализует только свободно циркулирующий в крови токсин, который еще не связался с нервными окончаниями.** Установлено, что у нелеченных специфической сывороткой пациентов ботулотоксин определяется вплоть до 28 сут от начала интоксикации. Таким образом, для введения антитоксина нет временных ограничений. Для специфической антитоксической терапии обычно используют гетерологичные (лошадиные) антитоксические моновалентные сыворотки, одна лечебная доза которых составляет по 10 тыс. МЕ антитоксинов типов А и Е, 5 тыс. МЕ — типа В. Сыворотки типов С, F и G в комплекты обычно не включаются из-за ограниченной потребности в них. До установления типа токсина вводят смесь моновалентных сывороток (А + В + Е, т. е. 25 тыс. МЕ). Сыворотку подогревают до температуры 37 °С и вводят внутривенно **одну дозу** вне зависимости от степени тяжести заболевания. Введение одной дозы определено установленным периодом полувыведения антитоксина из организма человека, который равен 5–8 дням. Если тип токсина известен, назначают моновалентную антитоксическую сыворотку.

Перед введением противоботулинической сыворотки обязательно проводят пробы для выявления чувствительности к чужеродному белку

(методика по А. М. Безредко). Вначале внутривенно вводят 0,1 мл разведенной 1 : 100 лошадиной сыворотки. При отсутствии местной аллергической реакции, отрицательной внутривенной пробы (диаметр папулы не превышает 0,9 см, а краснота ограничена) через 20 мин подкожно вводят 0,1 мл неразведенной противоботулинической сыворотки. При отсутствии общих реакций через 30 мин вводят всю лечебную дозу.

При положительной внутривенной пробе антитоксическую сыворотку вводят по жизненным показаниям (тяжелое течение болезни, формы средней тяжести и даже легкие, но с нарастанием неврологической симптоматики) после десенсибилизации путем подкожного введения разведенной лошадиной сыворотки с интервалами в 20 мин в дозах 0,5–2,0–5,0 мл и с одновременным назначением десенсибилизирующих средств (глюкокортикоиды, антигистаминные препараты).

Перспективным является использование фрагмента F(ab₂) лошадиного гептавалентного иммуноглобулина для лечения ботулизма. Недавние исследования продемонстрировали эффективность нейтрализации ботулотоксина моноклональными антителами, причем олигоклональные антитела можно будет использовать как для лечения ботулизма (особенно у детей, которым противопоказано применение лошадиной сыворотки), так и для профилактики.

С целью неспецифической дезинтоксикации назначают внутрь энтеросорбенты (полифепан, энтеродез, микрокристаллическая целлюлоза и др.). Проводится инфузионно-дезинтоксикационная терапия, для выполнения которой используют кристаллоиды, декстраны, растворы глюкозы. Необходимо следить за соблюдением водно-электролитного баланса, энергообеспечением. Показаны витамины, особенно В₁ и С, при необходимости назначают сердечно-сосудистые средства. Терапевтическая эффективность глюкокортикоидов не доказана, их применение скорее всего оправдано для предупреждения аллергических реакций или сывороточной болезни.

Из специальных методов терапии больным ботулизмом, учитывая сложный характер гипоксии, показана гипербарическая оксигенация. В случае появления признаков острой дыхательной недостаточности аналептики дыхания противопоказаны. Необходимо обеспечение воздухопроводимости верхних дыхательных путей, а при необходимости — перевод больных на ИВЛ.

Антибактериальная терапия проводится при риске развития осложнений, связанных с присоединением вторичной микрофлоры.

В случаях раневого ботулизма проводят соответствующую хирургическую обработку раны, применяют повышенные дозы (до 12–16 млн ЕД/сут) пенициллина или других антибиотиков. Противопоказаны (!) стрептомицин, аминогликозиды, тетрациклины, способствующие нарушениям проведения нервных возбуждений в холинергических синапсах.

Больные выписываются после клинического выздоровления. В течение длительного периода возможны небольшие нарушения остроты зрения, склонность к мышечной слабости, проявляющиеся при нагрузках. В связи с этим необходим индивидуальный подход к экспертным выводам о степени восстановления работоспособности, особенно лицам операторского профиля или выполняющим сложную, требующую большой физической нагрузки работу.

ПРИМЕНЕНИЕ БОТУЛОТОКСИНА С ЛЕЧЕБНОЙ ЦЕЛЬЮ

Клиническое применение ботулинического токсина в медицине началось с 80-х гг. прошлого столетия, когда калифорнийский офтальмолог А. Scott использовал токсин в лечении косоглазия. В 1989 г. Управление по контролю за продуктами и лекарственными средствами США одобрило использование ботулинического токсина типа А (*ботулинический токсин*) для лечения косоглазия, доброкачественного блефароспазма и расстройств, связанных с нарушением функции VII черепно-мозгового нерва, а ботулинический токсин типа В (*миоблок*) для лечения больных с цервикальной дистонией (спастическая кривошея).

Показания к применению ботулотоксина чрезвычайно широкие, он эффективен для временного устранения любых проявлений мышечной гиперактивности: дистонии, спастичности, тремора, других гиперкинезов, а также спазмов гладких мышечных волокон (ахалазия кардии, асинергия сфинктера мочевого пузыря, трещины анального прохода, вагинизм). Расслабление мышц, достигнутое при инъекциях токсина, не только нормализует функцию определенной мышечной группы, но и устраняет болевой синдром, нередко сопутствующий спазму. Ботулотоксин может успешно применяться для лечения болевых синдромов, связанных с мышечным напряжением (вертеброгенные и миофасциальные боли, головные боли напряжения). Возможно применение ботулотоксина и при локальном гипергидрозе вследствие блокады холинергических волокон, иннервирующих потовые железы. Отдельной широкой сферой применения является косметология, где ботулотоксин зарекомендовал себя как эффективное средство для разглаживания гиперкинетических морщин. Весьма существенна нормализация эмоционального состояния и социального статуса больных, у которых низкая эффективность многолетней традиционной терапии приводила к развитию выраженных тревожно-депрессивных изменений, а чувство стеснения своих, нередко ярко выраженных гиперкинезов, способствовало развитию замкнутости и снижению социальной активности. Таким образом, ботулотоксин является не только эффективным и безопас-

ным лечебным средством, но и оказывает принципиальное влияние на качество жизни большинства пациентов.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика ботулизма основана на строгом соблюдении правил приготовления и хранения рыбных и мясных полуфабрикатов, консервированных продуктов, копченостей и т. п. Опасность представляют консервы домашнего приготовления, особенно грибные, т. к. их кустарное производство не обеспечивает термической обработки, губительно действующей на споры возбудителей ботулизма. Поэтому перед употреблением таких продуктов целесообразно их прокипятить в течение 10–15 мин, чем достигается полная нейтрализация ботулинических токсинов.

В целях профилактики ботулизма при домашнем консервировании нужно придерживаться следующих правил:

1. Не следует изготавливать баночные консервы из мяса, рыбы, грибов, зелени.

2. Консервировать овощи (огурцы, зеленый горошек и др.), не содержащие естественной кислоты, можно только с добавлением кислоты.

3. Соблюдать чистоту при обработке сырья, не допускать использования для консервирования лежалых, подвергшихся порче овощей, фруктов.

4. Строго выполнять правила обработки банок, крышек и режимов тепловой обработки продуктов в домашних условиях.

5. Обязательно хранить домашние консервы при температуре 3–6 °С с отбраковкой и уничтожением бомбажных банок.

При выявлении случаев заболевания подозрительные продукты подлежат изъятию и лабораторному контролю, а употреблявшие их вместе с заболевшими лицами — медицинскому наблюдению в течение 10–12 дней. Целесообразно внутримышечное введение им по 2 тыс. МЕ антитоксических противоботулинических сывороток А, В и Е, назначение энтеросорбентов. Активная иммунизация осуществляется только тем лицам, которые имеют или могут иметь контакт с ботулотоксинами. Прививки проводят пентавалентным (А, В, С, Е, D) полианатоксином трехкратно с интервалами 45 сут между 1-й и 2-й и 60 сут между 2-й и 3-й прививками. Для достижения адекватного уровня антител необходимо бустерное введение через год от первой прививки. Полианатоксин индуцирует иммунный ответ через несколько месяцев, поэтому не может применяться для быстрой постэкспозиционной профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Cox, N.* Infant Botulism / N. Cox, R. Hincle // *Am. Fam. Physician.* 2002;65:1388–92.
2. *Goonetilleke, A.* Clostridial neurotoxins / A. Goonetilleke, J. B. Harris // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004;75;35–39.
3. *Münchau, A.* Uses of botulinum toxin injection in medicine today / A. Münchau, K. P. Bhatia // *BMJ.* 2000;320:161–5.
4. *Shapiro, R. L.* Botulism in the United States / R. L. Shapiro // *Ann. Intern. Med.* 1998.129(3). P. 221–228.
5. *Wound botulism associated with subcutaneous drug use / A. F. A. Merrison [et al.]* // *BMJ.* 2002;325:1020–1.

Вегетативная нервная система. Сердце, легкие, пищеварительный тракт и другие внутренние органы иннервированы особым комплексом периферических нервов, в совокупности называемых автономной, или вегетативной, нервной системой. Система эта в свою очередь состоит из двух частей: симпатической и парасимпатической. Вегетативная нервная система в целом содержит как чувствительные, так и двигательные нервы, но она отличается от остальной нервной системы рядом особенностей. Волевой контроль над этими нервами со стороны больших полушарий невозможен: мы не можем произвольно ускорить или замедлить ритм сердечных сокращений или действие мускулатуры желудка и кишок. Связь между чувствительными нервами и большими полушариями является менее прямой, поэтому нормальное раздражение этих нервов не вызывает ощущений. Еще одна важная особенность вегетативной системы состоит в том, что каждый внутренний орган получает двойной набор волокон: одна группа их подходит к органу через симпатические нервы, а другая — через парасимпатические. Импульсы с симпатических и парасимпатических нервов оказывают на иннервируемый орган противоположное действие. Если первые, например, усиливают какую-либо активность, то вторые ослабляют ее.

Парасимпатическая система. Эта система состоит из волокон, начинающихся в головном мозгу и выходящих в составе III, VII, IX и особенно X (блуждающего) черепно-мозговых нервов и из волокон, начинающихся в крестцовом отделе спинного мозга и выходящих со спинномозговыми нервами этого отдела. Нейромедиатором является ацетилхолин. Блуждающий нерв берет начало в продолговатом мозгу и спускается через область шеи в грудную и брюшную полости, где иннервирует сердце, дыхательную систему и пищеварительный тракт. Толстые кишки, мочевая система и половые органы иннервируются парасимпатическими волокнами через тазовые спинномозговые нервы. Радужная оболочка глаза, подъязычные, подчелюстные и околоушная железы иннервированы соответственно III, VII и IX парами черепно-мозговых нервов. Все эти нервы содержат аксоны первых нейронов в цепи, ганглии парасимпатической системы расположены в иннервируемых ими органах или около них, поэтому все аксоны вторичных нейронов сравнительно короткие (табл. 1).

Таблица 1

Вегетативная нервная система

Эффекты в организме	
симпатическая	парасимпатическая
Расширяет зрачки, угнетает слюноотделение	Сужает зрачки, стимулирует слюноотделение и слезотечение
Повышает амплитуду и частоту сокращений	Уменьшает амплитуду и частоту сокращений

Эффекты в организме	
симпатическая	парасимпатическая
Расширяет бронхи, усиливает вентиляцию	Сужает бронхи, уменьшает вентиляцию
Угнетает перистальтику, секрецию пищеварительных соков, усиливает сокращение анального сфинктера	Усиливает перистальтику, стимулирует секрецию пищеварительных соков, угнетает сокращение анального сфинктера
Сужает артериолы кишечника и гладких мышц, расширяет артериолы мозга и скелетных мышц, повышает кровяное давление, увеличивает объем крови за счет сокращения селезенки	Поддерживает постоянный тонус артериол кишечника, мозга, гладких и скелетных мышц, снижает кровяное давление
Вызывает сокращение мышц, приподнимающих волосы, сужает артериолы в коже конечностей, усиливает потоотделение	Расширяет артериолы в коже лица
Усиливает сокращение сфинктера мочевого пузыря	Расслабляет сфинктер мочевого пузыря

Черепно-мозговые нервы. От различных отделов головного мозга отходят 12 пар нервов, которые иннервируют главным образом органы чувств, мышцы и железы, расположенные на голове. Подобно всем нервам, эти нервы состоят из отростков нейронов, хотя в одних (I, II и VIII пары) эти отростки принадлежат только чувствительным нейронам, в других (III, IV, VI, XI и XII пары) — почти исключительно двигательным, а в третьих (V, VII, IX и X пары) — как чувствительным, так и двигательным нейронам. Названия черепно-мозговых нервов, вовлекаемых в патологический процесс при ботулизме, и иннервируемые ими структуры указаны в табл. 2.

Таблица 2

Черепно-мозговые нервы, вовлекаемые в патологический процесс, и иннервируемые ими структуры

№ пары	Название	Эффекторы, иннервируемые двигательными волокнами
III	Глазодвигательный	– прямые верхняя, нижняя, медиальная мышцы глаз; – косая нижняя мышца глаза; – мышца, поднимающая верхнее веко; – мышца — сфинктер зрачка; – ресничная мышца (изменение формы хрусталика)
IV	Блоковый	– верхняя косая мышца глаза
V	Тройничный	– жевательные мышцы
VI	Отводящий	– прямая латеральная мышца глаза

№ пары	Название	Эффекторы, иннервируемые двигательными волокнами
VII	Лицевой	– мимические мышцы; – подкожные мышцы шеи; – шилоподъязычная мышца; – двубрюшная мышца; – слезные, слюнные (подъязычная, поднижнечелюстная) железы; – железы слизистой носа
IX	Языкоглоточный	– шилоглоточная мышца; мышцы глотки; – околоушная слюнная железа
X	Блуждающий	– мускулатура глотки и гортани; – парасимпатические волокна, идущие к сердцу, желудку, тонким кишкам, гортани, пищеводу
XI	Добавочный	– мускулатура глотки и гортани; – мышцы плеча и шеи
XII	Подъязычный	– мышцы языка

Бульбарный паралич (лат. *bulbus* — луковица, *bulbus cerebri* — старинное название продолговатого мозга) — синдром поражения каудальной группы черепных нервов (IX, X, XII пар). Наблюдается при поражении ядер этих нервов, их связей в стволе или самих нервов. Нарушаются артикуляция, глотание и фонация: дизартрия, дисфагия, дисфония. Пища попадает в гортань, вызывая кашель, либо из-за паралича мягкого нёба попадает в носоглотку и выливается через нос (регургитация). Голос вследствие паралича гортани становится хриплым, а носовой оттенок (назолалия) — приобретает из-за паралича мягкого нёба. В тяжелых случаях больные совершенно не могут говорить и глотать. Периферический характер паралича обуславливает атрофию и фибриллярные подергивания языка, исчезновение глоточного рефлекса. Иногда процесс может распространиться на V, VII и XI пары черепных нервов, при этом к перечисленным выше симптомам присоединяются расстройства жевания, мимики, движения головой. Бульбарный паралич развивается при полиневропатиях, энцефалитах (клещевой и др.), ботулизме, опухолях ствола, нарушениях мозгового кровообращения в вертебробазиллярном бассейне, боковом амиотрофическом склерозе, синингобульбии, миастении, бешенстве.

Офтальмоплегический синдром. При поражении всех нервов, иннервирующих мышцы глазных яблок, развивается полная офтальмоплегия: двусторонний птоз, фиксированное положение глазных яблок прямо, зрачки расширены и не реагируют на свет.

Оглавление

Определение, этиология.....	3
Эпидемиология	5
Пищевой ботулизм.....	5
Раневой ботулизм.....	7
Ботулизм младенцев	7
Патогенез	8
Симптомы и течение	10
Особенности раневого ботулизма и ботулизма младенцев.....	13
Осложнения	13
Диагноз	14
Лечение	16
Применение ботулотоксина с лечебной целью	18
Профилактика	19
Литература.....	19
Приложение.....	20

Учебное издание

Иванова Марина Анатольевна

БОТУЛИЗМ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск И. А. Карпов
Редактор Н. В. Тишевич
Компьютерная верстка О. Н. Быховцевой

Подписано в печать 25.10.07. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,21. Тираж 99 экз. Заказ 90.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004.
ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.
Ул. Ленинградская, 6, 220030, Минск.