

# СЛУЖБА ИЗВЕСТИЯ

3  
2000

ВОЗИАНОВА Ж.И.

Национальный медицинский университет, Киев  
кафедра инфекционных болезней

УДК: 616.-022.7-078-08:579.852.13

## БОТУЛИЗМ

*Ботулизм (лат. — botulismus) — острое инфекционное заболевание, обусловленное специфическим действием токсина Clostridium botulinum, характеризующееся развитием прогрессирующих вялых параличей и гастроинтестинального синдрома.*

Свое название заболевание “ботулизм” получило от латинского — “botulus” — колбаса, поскольку наиболее известные характерные вспышки “пищевых отравлений” были связаны именно с колбасой. В России заболевание было известно под названием иктизм, так как прослеживалась четкая связь между употреблением в пищу соленой и копченой красной рыбы и болезнью (ichthys — рыба).

Возбудитель был выделен в 1894 году из селезенки и толстой кишки умершего от ботулизма (Van Ermengem). В последующем была установлена его неоднородность. В настоящее время известно 8 серологических типов Clostridium botulinum.

**Этиология.** Возбудители ботулизма относятся к семейству Bacillaceae, роду Clostridium. Они имеют вид палочек с закругленными краями, обладающими подвижностью благодаря наличию жгутиков (4-35). В длину достигают 4-8,5 мкм, в ширину — 0,3-1,2 мкм. Возбудители из молодых культур по Граму окрашиваются положительно, из старых могут быть грамотрицательные. Хорошо растут на кровяном агаре, мясо-пептонном бульоне с кусочками печени в анаэробных условиях при температуре 27-35°C, при pH — 7,3-7,6. Эти же условия являются наиболее благоприятными для токсикообразования. Вегетативные формы весьма чувствительны к нагреванию: они погибают через несколько минут при температуре 100°C. Губительно действует на них высокие концентрации поваренной соли (более 15%) и сахара (более 50%), обычные дезинфицирующие средства.

Однако при попадании в неблагоприятные условия ботулиническая палочка способна образовывать споры, отличающиеся высокой способностью к воздействию различных физических и химических факторов: они сохраняют жизнеспособность при кипячении в течении нескольких часов, при замораживании — до 190°C, при действии щелочей и кислот. Споры имеют форму “теннисной ракетки”, с уплощением на одном конце.

Основной фактор патогенности ботулинической палочки — экзотоксин, вырабатываемый вегетативными формами, попавшими в благоприятные условия. Это полипептид с молекулярным весом 150000 Д, наиболее сильный из известных токсинов. Именно антигенные свойства токсина лежат в основе деления Clostridium botulinum на 8 типов (А, В, С<sup>1</sup>, С<sup>2</sup>, D, E, F, G), обладающих высокой антигенной специфичностью, поэтому моноспецифические сыворотки не дают перекрестных реакций. Токсин оказывает избирательное действие на мотонейроны спинного мозга, нервно-мышечные синапсы. В настоящее время получены данные, что при разрушении микробных клеток выделяются и какие-то, пока еще мало изученные и эндотоксические

субстанции. В связи с этим, характеризуя токсичность ботулинических палочек, чаще пользуются термином “нейротоксический комплекс”. Отдельные штаммы клостридий обладают также гемолитической, лейкотоксической и лецитиназной активностью.

Токсин разрушается при кипячении уже через 15-20 мин., но длительно (недели и даже месяцы) сохраняется при замораживании и тем более при температуре холодильника. Быстро разрушается он при действии щелочных растворов (даже при концентрации 2-3 %).

**Эпидемиология.** *Clostridium botulinum* — повсеместно распространенные микроорганизмы. Способность к спорообразованию обеспечивает выживание возбудителя во внешней среде, а при благоприятных условиях споры могут прорасти и происходит накопление возбудителя и его токсина. Чаще всего такие условия создаются в пищевых продуктах (колбаса, соленая и копченая рыба, консервы мясные домашнего приготовления, консервированные грибы), но возможно и в почве, богатой органическими веществами, в теплое время года.

Основной путь заражения — пищевой, употребление в пищу продукта, содержащего ботулотоксин. Заболевание может возникать в виде вспышек или спорадических случаев. Так как в зараженном продукте возбудитель и токсин могут располагаться гнездами, а не равномерно, не все, употреблявшие в пищу этот продукт заболевают. Это часто бывает причиной диагностических ошибок. Продукт, содержащий ботулотоксин, в большинстве случаев не меняет своих органолептических свойств, поэтому не вызывает никаких подозрений у человека, употреблявшего его в пищу. Еще раз следует подчеркнуть, что заболевание возникает лишь в том случае, если в организм человека проникает токсин, так как попадание в кишечник только возбудителя и даже его размножение токсикообразованием не сопровождается.

Ботулизмом заболевают преимущественно в осенне-зимний период, так как на это время приходится наиболее активное потребление консервированных и соленых продуктов.

Размножение и токсикообразование *Clostridium botulinum* в почве может стать причиной возникновения раневого ботулизма — в этих случаях заболевание возникает при загрязнении раны почвой, содержащей ботулотоксин. Такие случаи чрезвычайно редки, но забывать о них нельзя.

И, наконец, у детей младшего возраста (до 6 мес.) в кишечнике создаются условия не только для размножения клостридий, но и токсинообразования. Поэтому такие дети могут заболеть ботулизмом даже если в их кишечник попадают только споры. Причина этого феномена еще не изучена.

**Патогенез.** При употреблении в пищу зараженного продукта всасывание токсина начинается уже в ротовой полости, продолжается в желудке, но наиболее активно происходит в тонкой кишке, где под действием пищеварительных ферментов активность токсина даже увеличивается, иногда в десятки раз. Доза поступившего в кишечник токсина определяет длительность инкубационного периода, быстроту развертывания клинической симптоматики.

В соответствии с наиболее популярной сейчас теорией периферического действия ботулотоксина, основным местом приложения являются нервно-мышечные синапсы: токсин необратимо блокирует выделение ацетилхолина из этих синапсов и даже связывает ацетилхолин, уже проникший в синаптическую щель. Следствием этого является нарушение передачи импульса с нервного волокна на мышечное, что приводит к развитию парезов и параличей.

Особенно отчетливо действие токсина проявляется в больших мотонейронах спинного мозга, ядрах черепных нервов, вегетативных нервных ганглиях (там происходит угнетение функции парасимпатической при неизменной или даже несколько повышенной функции симпатической нервной системы). Возникающий на фоне мышечной слабости и гиповентиляции дефицит кислорода еще больше отягощает состояние больного. Негативно влияют также повышение при ботулизме уровня катехоламинов, гистамина, нарушение связывания кислорода эритроцитами, развивающаяся гипоксия ЦНС. На этом фоне возможны и тяжелые циркуляторные расстройства. Смерть больных чаще всего наступает на фоне прогрессирующей дыхательной недостаточности, либо от внезапной остановки сердца.

Рис.1 дает представление об основных патогенетических механизмах, развивающихся при ботулизме.



Схема патогенеза ботулизма

Рисунок 1

Исход заболевания зависит от дозы попавшего токсина, своевременности оказания медицинской помощи. При раневом ботулизме токсин попадает сразу в кровь, в связи с чем признаки поражения кишечника в начальном периоде у больного отсутствуют. Но до сих пор не решен вопрос о том, проникает ли ботулиническая палочка за пределы кишечника. Ее обнаруживали в различных органах (печень, селезенка, почки и даже головной мозг) уже через несколько часов после смерти. Но убедительных доказательств того, что возможно такое прижизненное обсеменение, пока нет.

Клиника. Инкубационный период при пищевом ботулизме составляет 8 часов - 10 суток, при раневом — 5 - 14 суток. Даже при групповой вспышке инкубационный период может существенно отличаться, что обусловлено разной дозой токсина, полученной каждым из заболевших.

Начало заболевания обычно постепенное. Отсутствие температуры во все периоды болезни — одна из особенностей ботулизма, служащая часто причиной диагностических ошибок. Однако в тех случаях, когда ботулизм протекает как микст-инфекция (в сочетании с другой флорой, дающей клинику пищевой токсикоинфекции), лихорадка возможна.

Один из самых первых симптомов болезни — немотивированная мышечная слабость. Больные отмечают, что “ноги становятся ватными”, бывает трудно подниматься по лестнице, нести груз и даже поднимать руку. Рукопожатие становится вялым. Иногда больные при нарастании слабости поддерживают голову руками, чтобы она не опускалась на грудь.

Сухость во рту в результате нарушения саливации тоже появляется очень рано, как один из очень ранних симптомов. Больные ставят рядом с собой стакан с водой, так как у них “язык присыхает к небу”, “язык не ворочается во рту” и говорить они в состоянии только после глотка воды. На этом фоне нередко появляются царапанье и даже боль в горле.

Почти одновременно со слабостью и сухостью во рту появляется нарушение зрения. Больные сначала замечают, что не могут читать текст, расположенный близко перед глазами, тогда как отдаленные предметы видят хорошо. Некоторые обращают внимание на появление сетки, тумана перед глазами, затрудняющих видение, двоение предметов. Все явления быстро нарастают, и иногда, спустя несколько дней, а в отдельных случаях — часов, больные становятся совершенно беспомощными, даже не в состоянии сосчитать пальцы на руке, поднесенной к самому лицу. Внимательный врач обратит внимание на широкие зрачки с вялой, а иногда и отсутствующей реакцией на свет, птоз, возможен стробизм. Попытка подобрать очки (а окулисты нередко оказываются первыми, к кому обращаются больные ботулизмом) оказывается безуспешной.

Несмотря на то, что основной путь проникновения токсина в организм — с пищей, через кишечник, признаки поражения его не сразу привлекают внимание больного. Для ботулизма наиболее характерно постепенное развитие пареза кишечника, следствием чего является вздутие его, запор. Нарастающий метеоризм в сочетании с полным “безмолвием” кишечника может привести больного в хирургическую клинику с подозрением на кишечную непроходимость. Но примерно у трети больных в первые сутки возможны рвота и даже послабление стула, что может быть обусловлено как местным действием ботулотоксина, так и (чаще) гнилостной микрофлорой, которая может находиться в том же продукте, что и ботулотоксин. Но в этом случае рвота и диарея бывают кратковременными (1-3 раза) и сопровождаются лишь незначительной болью в животе. После их прекращения (обычно не позднее, чем на 2-е сутки) быстро нарастают признаки пареза кишечника.

Один из наиболее угрожающих признаков — нарушение дыхания. Сначала больные отмечают ощущение нехватки воздуха, могут возникать даже ощущения удушья, особенно в ночное время. Больной не может сделать глубокий вдох из-за поражения мышц диафрагмы и межреберных, при осмотре видно, как активно работают мышцы брюшного пресса, как напрягаются межреберные мышцы. Прогрессирующие парезы делают все менее заметной экскурсию грудной клетки, дыхание становится очень поверхностным, частым, неэффективным. Кожа приобретает сероватый оттенок, появляется выраженный акроцианоз.

В это же время из-за слабости тонуса мочевого пузыря, преобладания активности симпатической нервной системы возможно нарушение мочеотделения, задержка его, что необходимо учитывать при назначении жидкости.

Бульбарные симптомы (“комочек в горле”, поперхивание при глотании) появляются несколько позже, уже на фоне развернутой клиники (нарушение зрения, дыхания, задержка стула). При тяжелом течении они быстро нарастают: больные не

могут проглотить воду, жидкость выливается через нос, голос становится гнусавым. За такими больными необходимо особенно внимательное наблюдение, так как возможна внезапная смерть от асфиксии, а отдельные больные нуждаются в переводе на зондовое питание.

Сознание у больных обычно сохранено даже при тяжелом течении болезни. Нарушение его возможно при прогрессирующей гипоксии, сопровождающейся отеком мозга.

На фоне нарастающей мышечной слабости могут выявляться парезы, развивающиеся по нисходящему типу. Характерна симметричность поражения.

В условиях жестокой гипоксии работает сердце. Следствием этого является лабильность пульса и АД, нарастающая глухость сердечных тонов, расширение границ сердца. Больных беспокоят сердцебиение, головокружение, мелькание “мушек” перед глазами. В отдельных случаях может развиваться даже токсический миокардит.

Со стороны печени, почек тяжелые нарушения обычно не развиваются.

Заболевание может характеризоваться легким, среднетяжелым и тяжелым течением. Основные критерии тяжести — выраженность бульбарных симптомов, степень нарушения дыхания и сердечной деятельности. Существует корреляция между тяжестью течения и длительностью инкубационного периода — чем он короче, тем тяжелее протекает ботулизм. Но большое значение имеет и своевременность постановки диагноза и оказания помощи больному.

**Осложнения.** Наиболее грозные осложнения, являющиеся наиболее часто и причиной смерти — остановка дыхания и сердечной деятельности. Смерть внезапно может наступить и при аспирации пищи, рвотных масс.

На фоне гипоксии может развиваться отек мозга. Нарушение дыхательной экскурсии легких сопровождается иногда гипостатической пневмонией, атония мочевого пузыря и нарушение мочеотделения способствует возникновению пиелита, пиелостита. При нарушении слюноотделения создаются условия для активации микрофлоры в ротовой полости, у больных нередко возникают гингивиты, паротиты, стоматиты. Длительный прием антибиотиков способствует развитию дисбактериоза. Введение специфической противоботулинистической сыворотки может сопровождаться развитием анафилактического шока, сывороточной болезни.

**Исходы.** При тяжелом течении ботулизма летальность может достигать 50%. Изменения со стороны различных органов и систем, возникающие при ботулизме, обратимы, и если больной остается живым, постепенно проходят. Но процесс восстановления медленный. Он может продолжаться недели и даже месяцы. Но к инвалидизации ботулизм не приводит даже при тяжелом течении.

**Диагностика.** В общих анализах крови, мочи какие-либо изменения, типичные именно для ботулизма, не обнаруживаются. Обычно и копроцитограмма бывает без отклонений от нормы. Исследование КОС помогает уточнить степень метаболических нарушений. Могут понадобиться исследование ЭКГ в динамике, консультация невропатолога и окулиста, особенно при проведении дифференциального диагноза с другой патологией.

Основным методом специфической диагностики является реакция нейтрализации токсина, которая ставится на белых мышцах. При этом им внутрибрюшинно вводят исследуемый материал (0,5 мл сыворотки крови больного), контрольной группе — тот же материал в смеси с поливалентной противоботулинистической сывороткой, нейтрализующей содержащийся в сыворотке токсин. В результате мышцы контрольной группы остаются живыми, тогда как в основной погибают на 3-4 день при типичной картине ботулизма. Постановка этой реакции с моновалентными сыворотками (А, В, Е) позволяет уточнить тип токсина, вызвавшего заболевание: живыми останутся только мышцы, которым ссодили сыворотку и антитоксин одного типа. Важным условием для правильной постановки реакции нейтрализации токсина является забор крови у больного до введения противоботулинистической сыворотки.

Можно выделить ботулинистическую палочку из кала путем посева фекалий на соответствующие питательные среды (бульон Хоттингера и другие), но ее обнаружение не является основанием для постановки диагноза “ботулизм” у взрослого.

Диагноз “ботулизм” прежде всего основывается на клинических признаках:

- ♦ отсутствие лихорадки;
- ♦ кратковременность или даже отсутствие диспептического синдрома, не коррелирующего по выраженности с тяжестью развивающихся нарушений;
- ♦ прогрессирующая “немотивированная” мышечная слабость, иногда — парезы, симметричность поражений;
- ♦ сухость слизистых при отсутствии признаков обезвоживания;
- ♦ наличие глазных симптомов (нечеткость, снижение остроты зрения, мидриаз и другие);
- ♦ вздутие живота, задержка стула;
- ♦ признаки дыхательной недостаточности, обусловленные прежде всего парезом дыхательных мышц;
- ♦ бульбарные расстройства (гнусавость голоса, нарушение глотания и другие);
- ♦ ясное сознание в течение всей болезни.

И, конечно, большую помощь может оказать детально собранный эпидемиологический анамнез, позволяющий уточнить, был ли и когда в меню у больного пищевой продукт, способный вызвать заболевание.

Очень важно обращать внимание на наличие всех вышеперечисленных признаков или большинства из них, даже незначительно выраженных, поскольку в большинстве случаев их можно выявить, что существенно помогает в диагностике. А полиорганность поражений нередко делает дифференциальную диагностику ботулизма достаточно сложной.

Так, вздутие живота, задержка стула заставляет врача подумать о кишечной непроходимости. Наличие бульбарных расстройств, парезов требует проведения дифференциальной диагностики с острым нарушением мозгового кровообращения, вирусными энцефалитами, полиомиелитом, отравлением атропином, синдромом Гийена-Барре, отравлениями препаратами индийской конопли, метиловым спиртом, фосфорорганическими веществами и другими.

Кратковременный диспептический синдром, если он возникает, нередко маскирует ботулизм под обычную ПТИ.

Как видим, даже неполный перечень заболеваний, напоминающих ботулизм отдельными проявлениями, достаточно велик. Поэтому при проведении дифференциального диагноза очень важно обращать внимание на комплекс признаков, а не “выдергивать” лишь один, даже если он наиболее яркий.

**Лечение.** Госпитализировать необходимо всех больных ботулизмом, независимо от степени тяжести.

Режим — строгий постельный. Обязательно наблюдение дежурного медицинского персонала, учитывая непредсказуемость течения болезни. Начинают лечение с тщательного промывания желудка (зондового) и кишечника разрушающим токсин слабым раствором перманганата калия (0,02-0,1%), гидрокарбоната натрия (3-5%) до чистой воды. Первые порции для промывания должны содержать только кипяченую чистую воду, полученные таким образом промывные воды можно направить на исследование, так как в них сохраняется токсин. Если больные находятся в тяжелом состоянии, очищение желудочно-кишечного тракта следует начинать с сифонной клизмы, это уменьшит метеоризм и больному легче будет переносить промывание желудка. При введении зонда в желудок нужно быть очень внимательным, чтобы не попасть в дыхательные пути.

В последующие дни промывание кишечника проводят ежедневно, а при необходимости — дважды в сутки до тех пор, пока не восстановится перистальтика кишечника.

Введение противоботулинистической сыворотки, нейтрализующей ботулотоксин обязательно, независимо от сроков поступления больного в стационар. Так как при поступлении тип токсина, вызвавшего заболевание, неизвестен, вводят поливалентную сыворотку (А — 10 000 Ед, Е — 10 000 Ед, В — 5 000 Ед) с соблюдением всех необходимых правил внутримышечно или внутривенно капельно (при тяжелом течении, в этом случае, через 12 часов такую же дозу вводят еще и внутримышечно).

Многokратное (4 и более раз) введение сыворотки нецелесообразно, при этом лишь увеличивается риск возникновения побочных реакций. Можно 1 дозу сыворотки (25 тыс. Ед) дать больному внутрь после промывания желудка для нейтрализации сохранившегося там остатков токсина.

В последнее время появилась возможность вместо гетерогенной сыворотки использовать нативную гомологичную плазму.

Антибиотики назначают с целью воздействовать как на *Clostridium botulinum*, так и на сопутствующую микрофлору, нередко являющуюся причиной тяжелых осложнений. Обычно дают внутрь левомицетин (2 г в сутки) или ампициллин (4-6 г в сутки), при тяжелом течении эти же препараты можно назначать внутримышечно. Курс лечения — 5-7 дней. При выборе антибиотика обязательно учитываются отсутствие или наличие осложнений, их характер.

С целью дезинтоксикации больной должен получать достаточной количество жидкости (до 3-3,5 л в сутки), о способе ее введения, составе, вопрос решается индивидуально, с учетом тяжести состояния, характера нарушений в организме. При необходимости больному вводят постоянный назогастральный зонд — он позволяет обеспечить и полноценное питание больного. При необходимости его можно дополнить введением внутривенно раствора глюкозы, витаминов.

При отсутствии противопоказаний можно применить прозерин (по 1 мл 0,5% раствора 1-2 раза в сутки), являющийся антихолинэстеразным препаратом и, вследствие этого, снимающего или уменьшающего ряд патологических симптомов (мышечная слабость, атония кишечника и т.д.)

При выраженном нарушении дыхания больного следует переводить на управляемое дыхание, в отдельных случаях может возникнуть необходимость даже в трахеостомии. ИВЛ занимает важное место в лечении больных ботулизмом, учитывая роль гипоксии в патогенезе этого страдания.

Больные с тяжелым течением ботулизма, у которых наблюдаются тяжелые нарушения дыхания и глотания, должны лечиться в реанимационном отделении. Так как для окружающих больные ботулизмом опасности не представляют, это не обязательно должна быть инфекционная реанимация, больных можно помещать в любое отделение, где им смогут оказать грамотную помощь.

Вопрос о сроках выписки решается индивидуально. Но в любом случае следует дожидаться восстановления функции дыхания и глотания, кишечника и мочевого пузыря. Мышечная слабость, нечеткость зрения могут сохраняться длительно, в связи с чем целесообразно обеспечить диспансерное наблюдение после выписки.

Профилактика ботулизма заключается прежде всего в соблюдении санитарных норм и правил при приготовлении продуктов, в которых могут создаться условия для размножения клостридий и токсинообразования (колбасы, буженина, таранка, консервированные грибы и другие), отказе от покупки таких продуктов у случайных лиц.

В случае возникновения ботулизма хотя бы у одного человека, из числа употреблявших зараженный продукт, в течение 2 недель устанавливается наблюдение за всеми остальными. Вопрос о целесообразности введения им сыворотки с профилактической целью решается индивидуально. Остатки подозрительного продукта направляются на исследование.

Специфическая профилактика ботулинистическим полианатоксином проводится только лицам, работающим с ботулотоксином (троекратно с интервалом в 1,5 месяца).

\*\*\*

УДК: 616.-022.7-078-08:579.852.13

*Возіанова Ж.І.*

#### **Ботулізм (клінічна лекція)**

*В лекції приведені основні підходи до діагностики, лікування та профілактики ботулізму.*

UDK : 616.-022.7-078-08:579.852.13

*Vozianova Zh. E.*

#### **Botulism**

*In lecture the modern basic approaches and date about etiology, diagnostic, treatment and prophylaxis of botulism. The clinical picture, differential diagnosis is submitted.*