

В. Н. Никифоров,  
В. В. Никифоров

---

# БОТУЛИЗМ



Ленинград „Медицина“  
Ленинградское отделение 1985

**ББК 55.1**

**Н 62**

**УДК 616.98 : 579.852.13**

**Никифоров В. Н., Никифоров В. В.** Ботулизм. — Л.: Медицина, 1985. — 200 с., ил.

Авторы: Никифоров В. Н. — чл.-корр. АМН СССР, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней ЦОЛИУВа; Никифоров В. В. — канд. мед. наук.

Монография посвящена рассмотрению вопросов этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клиники, лечения, диагностики, дифференциальной диагностики и профилактики ботулизма. Патогенез ботулизма представлен с учетом современных данных, в связи с чем критически переосмыслена целесообразность различных терапевтических мероприятий. Впервые рассмотрена возможность использования в комплексной терапии больных ботулизмом сеансов гипербарической оксигенации. Большое место уделено описанию реанимационного обеспечения больных тяжелыми формами ботулизма с использованием искусственной вентиляции легких, а также причинам возникновения наиболее типичных осложнений и мерам по их профилактике и устранению. Описание клинической картины дается с учетом формы ботулизма и тяжести его течения.

Монография рассчитана на врачей — инфекционистов, эпидемиологов, терапевтов, невропатологов, реаниматологов, окулистов, педиатров.

Книга содержит 16 рисунков, 17 таблиц и список литературы из 140 наименований.

For summary see page 199

Рецензент: Начальник Главного управления карантинных инфекций д-р мед. наук *В. П. Сергеев*.

411400000—017  
Н 089(01)—85 187—85

© Издательство «Медицина», Москва, 1985 г.

## ПРЕДИСЛОВИЕ

---

Ботулизм не относится к числу часто встречающихся заболеваний и среди инфекционных заболеваний не превышает ничтожных долей процента. Однако тяжелое течение болезни с длительными сроками пребывания пациентов на госпитальной койке и высокая летальность не позволяют относить проблему ботулизма к разряду второстепенных.

Рост числа заболеваний ботулизмом в значительной степени связан с широкой популярностью домашнего (кустарного) консервирования, а с середины 70-х годов нашего столетия стали появляться все более частые сообщения о совершенно новой, ранее не описанной разновидности данного заболевания — о ботулизме у грудных детей, клиническая картина которого на сегодняшний день пока практически незнакома основной массе врачей.

К сожалению, в течение последних десятилетий как в отечественных, так и в зарубежных издательствах не выходило монографий, написанных клиницистами, непосредственно занимающимися лечением больных ботулизмом. Существующие фундаментальные труды, написанные прекрасными специалистами-экспериментаторами, несмотря на высокий научный уровень, оказываются мало полезными для практических врачей, а в многочисленных журнальных статьях, посвященных различным вопросам ботулизма, не имеется единого мнения не только по вопросам лечения, но и по любому другому вопросу: патогенезу, клинике, диагностике и т. д. Возможно, это является прямым следствием того, что ботулизм вообще не похож ни на одно другое инфекционное заболевание: возбудитель относится скорее к хищническим, нежели паразитическим микроорганизмам; в отличие от общепринятого мнения пищевой боту-

## Глава 1

---

### ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БОТУЛИЗМА

Ботулизм — острая инфекционная болезнь, возникающая под воздействием специфического белкового нейротоксина, продуцируемого микроорганизмом — *Clostridium botulinum* (Cl. botulinum). В настоящее время известно 3 принципиально различные (в эпидемиологическом плане, по механизму заражения и по основным моментам патогенеза) формы болезни: пищевой ботулизм, раневой и ботулизм грудных детей. Первая форма обусловлена употреблением в пищу продуктов питания, уже содержащих в себе токсин, в то время как остальные две разновидности вызываются токсином, вырабатываемым возбудителем *in vivo*: в инфицированных тканях (раневой ботулизм) или в желудочно-кишечном тракте детей (ботулизм грудных детей) [Botulism..., 1979].

История изучения ботулизма восходит к периоду глубокой древности. Так, Лев VI (Leo VI) Мудрый (866—912 гг.), император Византии, специальным декретом запретил употребление в пищу кровяной колбасы ввиду опасных для жизни последствий.

Спустя 9 веков колбасные отравления стали рассматриваться немецкими врачами как самостоятельные болезни. Интерес к проблеме был вызван заболеванием 13 человек, из которых 6 умерли в Вюртемберге в 1793 г. Однако начальник медицинской службы города ошибочно расценил этот случай как отравление белладонной. В то же время другие врачи видели источник заболевания в популярной в Германии кровяной колбасе, приготовляемой путем наполнения кровью свиного желудка с последующим копчением (из-за данной вспышки производство подобных колбас в Германии было взято под правительственный контроль). Некоторое время спустя, в 1815 г., в Вюр-

темберге начал заниматься практической деятельностью известный поэт-мистик и врач Justinus Kerper. Он наблюдал 230 случаев колбасных отравлений, что и легло в основу двух его монографий, вышедших в свет в 1820 и 1822 гг. Автор связал заболевания с ядовитой жирной кислотой, образующейся в колбасе при хранении. Это токсическое вещество J. Kerper назвал «трупной кислотой» [Dolman C., 1964].

Спустя приблизительно 70 лет в бельгийском местечке Эллецельс 34 музыканта, готовившиеся играть на похоронах, съели сырую ветчину домашнего приготовления. В течение последующих 20—36 ч у большей части членов оркестра появилась клиническая симптоматика ботулизма. 3 человека погибли, а 10 в течение недели находились в крайне тяжелом состоянии. Тяжесть заболевания зависела от количества съеденной ветчины: пациенты, съевшие по маленькому кусочку, имели малую выраженность симптоматики, а те, кто лишь попробовал ветчину или съели только жир, остались совершенно здоровы. Ветчину приготовили из мяса здоровой свиньи, зарезанной 10 дней ранее. Соление было произведено через сутки после разделки туши, мясо лежало погруженным в соленый раствор и имело легкий прогорклый запах («как у испорченного масла»), но не было протухшим. Емкость для засола содержала и другие куски ветчины, не погруженные в рассол, которые также казались на вкус испорченными, но были безвредными для лабораторных животных.

Из остатков зараженной ветчины и из селезенки одного из умерших Van Ermengem, профессор из Гента, выделил анаэробную спорообразующую палочку, фильтрат культуры которой при введении лабораторным животным вызывал их гибель с явлениями паралича. Van Ermengem установил, что этот токсический метаболит образуется микроорганизмом в толще ветчины, а не в организме больного. Учитывая, что отравления колбасным ядом описывались в Эллецельсе столетие назад, для обозначения которых Mölleg в 1870 г. предложил термин «ботулизм» (от латинского «botulus» — колбаса), Van Ermengem решил дать открытому им микроорганизму название *Bacillus botulinus* [Van Ermengem, 1896, 1897].

Несколько ранее, в 1818 г., в России также было дано описание паралитического заболевания, развившегося после употребления в пищу соленой рыбы, которое получило название «ихтиизм» (*Ichthyismus*). С. В. Констансов (1914) предложил название *Bacillus ichthyismus* для анаэробной, спорообразующей палочки, которая была выделена им из копченой осетрины, вызвавшей типичный случай заболевания в Астрахани. При этом он сделал оговорку, что *Bacillus ichthyismus* может быть разновидностью или даже является аналогом открытой Van Ermengem *Bacillus botulinus*.

Однако, несмотря на явный исторический приоритет ихтиизма, это название не прижилось, и во всем мире признание получил термин «ботулизм», который, впрочем, также имеет более исторические, нежели практическое значение, так как во всем мире в настоящее время заболеваемость связана в основном с продуктами растительного происхождения [Бургазов П. Н., Румянцев С. Н., 1974; *Botulism...*, 1979].

*Cl. botulinum* представляет собой анаэробную подвижную спорообразующую палочку, особенностью которой является способность продуцировать в культуральную жидкость самый сильный из всех известных науке токсинов.

Вегетативные формы *Cl. botulinum* представляют собой палочки с закругленными краями длиной 5—10 мкм и шириной 0,3—0,4 мкм и имеют от 3 до 20 перитрихально расположенных жгутиков. Возбудитель хорошо окрашивается всеми анилиновыми красителями; в молодых культурах микроб грамм-положительный, в старых — грамотрицательный [Тиманов В. Д., 1973]. В настоящее время известно несколько разновидностей (типов) *Cl. botulinum*, различающихся по антигенным свойствам, присущим как самим возбудителям, так и их токсинам. Типы принято обозначать буквами латинского алфавита: А, В, С (с подразделением на  $C_{\alpha}$  и  $C_{\beta}$ ), D, E, F, и G. Начало такой классификации было положено G. Burke (1919), которая в реакции нейтрализации токсина антитоксином показала неоднородность токсинов типа А и В. Палочка ботулизма типа  $C_{\alpha}$  была выделена I. Bengston (1922) из личинок мух *Lucilia caesar*, а существование типа  $C_{\beta}$  установлено H. Seddon

(1922). Тип D возбудителя выделен А. Theiler и Е. Robinson (1927), однако первоначально авторы дали ему название *Cl. paratubulinum bovis*, в то время как идентичность его с *Cl. botulinum* типа D была установлена К. Meyer и J. Gunnison (1929). Открытие возбудителя типа E принадлежит J. Gunnison и соавт. (1935) и советской исследовательнице Е. Д. Кушнир (1937), выделившей данный микроорганизм из красной рыбы Азовского моря. Существование типа F возбудителя установлено V. Möller и J. Scheibel (1960), которые микроорганизм выделили из печеночного паштета домашнего приготовления. Тип G возбудителя обнаружен D. Gimenez и A. Ciccarelli (1969) в почве на кукурузном поле в Аргентине, однако в 1981 г. было зарегистрировано только 5 случаев заболевания у человека, вызванных этим типом токсина [Sonpabend O. et al., 1981] (табл. 1).

Таблица 1

Основные этапы микробиологического изучения ботулизма

| Год       | Этап исследования                          | Автор  |
|-----------|--|--|
| 1896—1897 | Выделение <i>Cl. botulinum</i>             | Van Ermengem                                       |
| 1910—1919 | Установление существования типа А, В       | J. Leuchs и G. Burke                               |
| 1922      | То же типа C <sub>α</sub> , C <sub>β</sub> | I. Bengston и H. Seddon                            |
| 1927—1929 | » D  | A. Theiler и E. Robinson<br>K. Meyer и J. Gunnison |
| 1935—1937 | » E  | J. Gunnison и соавт.<br>Е. Д. Кушнир               |
| 1960      | » F  | V. Möller и J. Scheibel                            |
| 1969      | » G  | D. Gimenez и A. Ciccarelli                         |

*Cl. botulinum* является анаэробом: развитие микроорганизмов возможно только при крайне низком остаточном давлении кислорода — в пределах 0,40—1,33 кПа (3—10 мм рт. ст.) [Тимаков В. Д., 1973]. Оптимальная температура роста и токсинообразования находится в пределах 28—35 °С. Исключение составляет только *Cl. botulinum* типа E, бурное развитие которого возможно и при температуре

3 °С, т. е. при температуре домашнего холодильника, причем очень строгих анаэробных условий не требуется [Botulism..., 1979].

Важным приспособительным механизмом *Cl. botulinum*, обеспечивающим выживание возбудителя в неблагоприятных условиях окружающей среды, является способность образовывать споры. В то время как 80-градусное нагревание убивает вегетативные формы *Cl. botulinum* в течение 30 мин, споры способны переносить кипячение при температуре 100 °С не менее 5—6 ч; при 105 °С гибель спор наступает только через 2 ч; при 120 ° — через 10—20 мин [Матвеев К. И., 1949]; 10 % раствор соляной кислоты убивает споры только через 1 ч; 40 % раствор формалина — через 1 сут [Тимаков В. Д., 1973].

Единственным, но исключительно своеобразным фактором патогенности *Cl. botulinum* является специфичный летальный белковый нейротоксин [Бургасов П. Н., Румянцев С. Н., 1974], который в опытах на мышах оказался (для токсина типа А) в 375,5 тыс. раз активнее нейротоксина гремучей змеи (DLM в нг/кг массы тела животного) [Ван Хайнинген, 1958; цит. по П. Н. Бургасову, С. Н. Румянцеву, 1974].

Исследования последних лет поколебали твердо сложившиеся представления о ботулиническом яде как об экзотоксине. Так, нейротоксин вырабатывается как вегетативными, так и споровыми формами возбудителя, в то время как выход токсического белка в фильтрат достигает своего максимума в период интенсивного аутолиза микробных клеток [Далин М. В., Фиш Н. Г., 1980], причем отщепление токсина от субклеточных структур происходит под действием эндогенных протеаз — аутолизинов [Исполатовская М. В. и др., 1978; цит. по М. В. Далину, Н. Г. Фишу, 1980]. Из этого следует, что токсин ботулизма с полным основанием следует считать не экзо-, а эндотоксином. Для внесения ясности сразу следует сделать оговорку, что говорить о токсине ботулизма как об однородном гомогенном веществе нельзя. Исследованиями И. Д. Виноградовой и соавт. (1980) установлено, что нейротоксин *Cl. botulinum* типа А содержится в культуральной жидкости в виде токсического комплекса, состоящего из трех нековалентно связанных белковых компонентов: собственно нейроток-



сина, гемагглютинина и нетоксичного белка с неясными пока биологическими функциями. При иммунологическом анализе выявляют антигенную специфичность истинного нейротоксина, в то время как гемагглютинин и нетоксичный белок имеют общие антигенные детерминанты, а гемагглютинины типов А и В в антигенном отношении идентичны. И. Д. Виноградовой и соавт. была показана возможность выделения истинного нейротоксина из культуральной жидкости: молекулярная масса гомогенного нейротоксина оказалась равной 150 000 при удельной токсичности для белых мышей в пределах  $(90 \div 120) \cdot 10^6$  DLM/мг белка. Токсин имеет 1350 аминокислотных остатков на молекулу, содержит 4—5 SH-групп и состоит из двух субъединиц, соединенных между собой одной дисульфидной связью.

В то же время у некоторых штаммов *Cl. botulinum* отмечается способность секретировать в культуральный фильтрат гемолизин, который лизирует эритроциты барана *in vitro*, при внутривенном введении мышам вызывает их гибель, инактивируется умеренным нагревом и антисыворотками к  $\theta$ -токсину *Cl. perfringens* [Далин М. В., Фиш Н. Г., 1980].

Учитывая, что все предшествующие и основная масса проводящихся в настоящее время работ осуществляются с нативным нейротоксическим комплексом (ввиду нестойкости и чрезвычайной трудности получения гомогенного нейротоксина), мы в последующем под термином «токсин» будем подразумевать именно токсический комплекс. Возможность такого упрощения допустима ввиду того, что клиническая картина заболевания в опытах на животных полностью идентична как при введении им гомогенного нейротоксина, так и при использовании в качестве затравки нативного нейротоксического комплекса.

В обычных условиях окружающей среды ботулинический токсин отличается высокой устойчивостью: под воздействием прямых солнечных лучей и кислорода атмосферы он сохраняет свою активность до 118 ч [Schoenholz P., Meyer K., 1924], однако кипячение при температуре 100 °С разрушает токсин почти мгновенно [Матвеев К. И., 1949]. В водных растворах с рН среды ниже 7 токсин сохраняет свою активность в течение многих суток, в то время как сдвиг

1

pH среды вправо ( $pH > 8$ ) приводит к быстрой потере им токсических свойств [Михайлов В. В., 1980]. Высокие концентрации натрия хлорида (поваренная соль) не разрушают токсин (описаны случаи ботулизма, вызванные употреблением в пищу соленой рыбы, содержащей до 18 % натрия хлорида) [Матвеев К. И., 1949].

Серологическая специфичность ботулинических токсинов варьирует в зависимости от биологических особенностей штамма-продуцента [Далин М. В., Фиш Н. Г., 1980], однако токсины при этом идентичны по механизму действия и клиническим проявлениям вызываемых ими патологических изменений [Матвеев К. И., 1959]. Между токсинами различных типов имеется некоторое антигенное родство [Бургазов П. Н., Румянцев С. Н., 1974]. Так, антитоксические сыворотки типов С и D, Е и F перекрестно нейтрализуют соответствующие токсины, но способность к гетерологической нейтрализации выражена у сыворотки типа Е в 4 раза, а у типа F — в 10 раз слабее, чем при нейтрализации соответствующего токсина. В связи с этим в клинической практике при известном типе токсина, вызвавшем заболевание, используются противоботулинические сыворотки только соответствующего типа. При неустановленном типе токсина применяют смесь моновалентных сывороток тех типов, которые соответствуют наиболее часто встречающимся на данной территории.

Ботулинический токсин является полиапликационным ядом. Типичные случаи заболевания могут быть получены при нанесении его на слизистые оболочки, при введении *per os* или парентерально. Возможность развития типичного заболевания при введении ботулинического токсина *per os* обеспечивается устойчивостью его к действию содержимого желудочно-кишечного тракта [Halliwell G., 1954]. С другой стороны, некоторые культуры *Cl. botulinum* способны продуцировать факторы, ингибирующие активность трипсина [Høyem T., Skulberg A., 1962]. Особенностью токсина типа Е является активация его трипсином, вследствие чего биологическая активность токсинов этого типа в желудочно-кишечном тракте возрастает в 10—100 раз и более [Тимаков В. Д., 1973; Dolman S., 1964]. На современном уровне наших знаний

о механизмах синтеза ботулинических токсинов некоторая обособленность токсина типа Е находит вполне логичное объяснение. Так, нейротоксины в микробной клетке синтезируются вначале как термолabile белки-предшественники [Далин М. В., Фиш Н. Г., 1980; Михайлов В. В., 1980], в которых токсические группы экранированы дополнительной полипептидной цепочкой. Активизация токсина, т. е. переход белка-предшественника (протоксина) в токсин, заключается в удалении этого экранирующего белка, что осуществляется протеолитическими ферментами. Оказалось, что все типы *Cl. botulinum*, кроме типа Е, обладают для этого «автономным» набором эндогенных протеаз. Все же штаммы типа Е собственных эндогенных протеаз лишены, вследствие чего активизация токсина возможна только при условии наличия экзогенных протеаз (типа трипсина), что и осуществляется в желудочно-кишечном тракте позвоночных животных. Отличительной особенностью ботулинических токсинов (и только их) является феномен снижения весовой величины DLM (т. е. усиление токсичности) при введении *per os* по сравнению с парентеральным путем. Найдено, что в оттекающей от тонкой кишки лимфе появляются низкомолекулярные компоненты токсической молекулы, сохраняющие токсическую активность. Считают [Далин М. В., Фиш Н. Г., 1980], что именно такая дезинтеграция токсина при прохождении через кишечную стенку обеспечивает токсину уникально высокую ядовитость. Сопоставляя эти данные с результатами работы И. Д. Виноградовой и соавт. (1980), которые приведены выше, можно думать, что роль нетоксичного белка, входящего в нейротоксический комплекс, сводится к стабилизации собственно нейротоксина, так как лишенный этого белка токсин утрачивает свою активность в течение 30 мин даже в кислой среде [Михайлов В. В., 1980]. После (или в момент) проникновения токсина в лимфатическую систему этот белок-протектин становится в некотором роде «бузой» и отбрасывается. Возможно, что его функцию берут на себя белки плазмы крови, так как токсин обнаруживается во всех электрофоретических белковых фракциях и особенно в зонах  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов [Ившина В. Л., 1972].

Токсичность ботулинического яда исключительно высока. Несмотря на то, что результаты, полученные различными исследователями в сходных опытах, различаются на 1—3 порядка, сила токсина даже по самым заниженным оценкам во много раз превосходит самые ядовитые вещества, известные человеку. В 1 мг очищенного токсина может содержаться до 10—100 млн. DLM для белой мыши [Тимаков В. Д., 1973]. Величина DLM токсина зависит от штамма-продуцента, его типа, способов очистки и путей введения токсина. К действию ботулинического токсина чувствительны все позвоночные животные, однако межвидовые различия весьма существенны и в большей мере зависят от типа токсина. Растительноядные животные проявляют высокую (абсолютную) чувствительность к токсинам всех типов, в то время как эврифаги чувствительны к типам А и Е и более устойчивы к типам В, С и D [Бургасов П. Н., Румянцев С. Н., 1974]. Для людей наиболее патогенными считаются токсины типов А, В, Е и, возможно, F. Степень патогенности каждого конкретного типа токсина изучена недостаточно. Если для лабораторных животных наиболее патогенным оказался токсин типа А, то простое перенесение этих данных на человека не всегда оправдывается. Так, если на территории Европы тип А действительно вызывает большинство случаев заболевания ботулизмом и обуславливает высокие показатели летальности, то на территории США максимальная летальность регистрируется при заболеваниях, вызванных ботулиническим токсином типа Е (табл. 2), хотя по частоте встречаемости он стоит на третьем месте. Описано только несколько случаев заболевания людей, вызванных токсинами типов С, D и F, поэтому сделать вывод о степени патогенности последних для человека не представляется возможным. Вероятная летальная доза токсина для людей составляет 0,15—10 мкг [Frankе Н., 1973]. Van Heyningen W. (1955), вычислив число молекул в 1 DLM токсина типа А для мышей, пришел к выводу, что смертельный исход наступает при соотношении 8 молекул токсина на 1 нервную клетку. Однако такой расчет кажется нам сильно завышенным, так как автором не учитываются неизбежные потери токсических молекул на пути от места введения до

ЦНС. Так как в лабораторных условиях получен токсин (типа D), вызывающий гибель мышей при парентеральном введении всего 1000 молекул [Михайлов В. В., 1980], то следует сделать вывод, что эффект, вызываемый 1 молекулой токсина, должен распространяться на целый ряд клеток-мишеней. Попытки объяснить столь уникальную токсичность ботулинического яда вплоть до настоящего времени не увенчались успехом.

Эпидемиология ботулизма исключительно специфична и не укладывается в классические представления об эпидемиологии инфекционных болезней. Прежде всего до сих пор вызывает споры вопрос о естественной среде обитания *Cl. botulinum*, иными словами — вопрос об источнике инфекции, т. е. объекте, служащем местом естественного размножения и накопления заразного начала. По твердо сложившимся представлениям, сформированным Л. В. Громашевским (1962), источником инфекции может служить только больной человек или животное, т. е. обязательным условием является паразитический характер заболевания. С другой стороны, широкое распространение *Cl. botulinum* в природе послужило причиной мнения, что «она вся является источником ботулизма», что возбудитель убиквитарен. Действительно, споры *Cl. botulinum* можно обнаружить практически повсеместно (на любой территории в анализах пыли, почвы и др.), однако это не является доказательством их активной жизнедеятельности в любых природных субстратах. Так, по мнению П. Н. Бургазова и С. Н. Румянцева (1974), *Cl. botulinum* может размножаться и образовывать токсин в почве, однако

Таблица 2  
Сравнительная патогенность типов А, В, Е и F, выраженная в показателях летальности в США за период 1950—1977 гг.  
{Botulism..., 1979}

| Тип токсина | Число больных | Число летальных исходов |      |
|-------------|---------------|-------------------------|------|
|             |               | Абс. число              | %    |
| А           | 172           | 48                      | 27,9 |
| В           | 130           | 11                      | 8,5  |
| Е           | 82            | 27                      | 32,9 |
| F           | 3             | 0                       | 0    |
| Неизвестен  | 291           | 83                      | 28,5 |
| Всего       | 678           | 169                     | 24,9 |

для реализации этой возможности необходимо одновременное сочетание целого ряда факторов (наличие достаточного количества питательных веществ, соответствующие температура, влажность и др.), что в естественных условиях практически почти или совсем не осуществимо. Исходя из этого, следует думать, что споры *Cl. botulinum* попадают в почву из других, более оптимальных источников размножения. Признание ботулизма типичной инфекционной болезнью (типа пищевой токсикоинфекции) упирается в вопрос о возможности размножения и токсинообразования в желудочно-кишечном тракте или в тканях живого организма. Так, Van Ermengem (1897), первым занявшийся серьезным и глубоким изучением эпидемиологии и патогенеза ботулизма, категорически отрицал возможность размножения *Cl. botulinum* в желудочно-кишечном тракте человека и считал это заболевание типичным экзогенным отравлением, связанным с употреблением в пищу продуктов питания, уже содержащих в себе токсины. Последующие работы в большей или меньшей степени представляют собой попытки опровергнуть или подтвердить это утверждение. Ch. Thom и соавт. (1919), проведя ряд экспериментов с введением лабораторным животным спор *Cl. botulinum*, освобожденных от токсина, пришли к выводу, что ни прорастания спор, ни образования токсина в живом организме не происходит. Возможность получения летального исхода при клинических признаках ботулизма достигалась в опытах цитируемых авторов только при введении животным 180—192 млн. отмытых от токсина спор, однако сами исследователи считали это результатом недостаточного освобождения спор от токсина. P. Ogg (1922), G. Coleman и K. Meyer (1922) провели серию сходных опытов, однако получили прямо противоположные результаты — животные, которым споры вводились *per os* или подкожно, заболевали и в некоторых случаях умирали от ботулизма. В опытах G. Coleman и K. Meyer летальный исход наступал при введении животным от 42 млн. до 5 млрд. спор. При вскрытии, производившемся непосредственно после смерти животного или в агональном периоде (для исключения посмертного обсеменения), в органах и тканях животных обнаруживались вегетативные формы *Cl. botu-*

Ипит. Однако, сделав вывод о возможности прорастания спор и токсинообразования *in vivo*, авторы не пытались экстраполировать полученные результаты на человека, так как в естественных условиях столь массивное заражение людей свободными от токсина спорами едва ли возможно.

Оригинальная серия опытов была проведена G. Coleman (1923). Отмытые от токсина и прогретые в течение 1 ч при 80 °С споры помещали в полупроницаемые мешочки, которые затем вшивали в брюшную полость морским свинкам и кроликам. Споры в мешочках прорастали, и шло активное токсинообразование (при этом животные оставались здоровыми, так как токсин через полупроницаемую мембрану наружу не проникал). Из этого автор сделал вывод о возможности роста и образования токсина *Cl. botulinum* в тканях живого организма. Анализируя условия и ход выполнения цитируемой работы, мы не можем не указать на специфические условия опыта и на явную неправомочность приравнивания условий, создающихся в пространстве, ограниченном полупроницаемой мембраной, к условиям, которые имеют место при непосредственном контакте с тканями или средами живого организма. Так, полупроницаемая мембрана исключает взаимодействие возбудителя с иммунокомпетентными и фагоцитирующими клетками макроорганизма; ввиду краткости расстояния эффективной диффузии кислорода внутри мешочка неизбежно падает  $P_{O_2}$  и сдвигается влево рН среды; устраняются антагонистические влияния на *Cl. botulinum* представителей обычной микрофлоры кишечника. Аналогичные возражения могут быть приведены и при оценке результатов более поздней работы того же автора [Coleman G., 1929] с введением спор в предварительно некротизированные ткани подопытных животных. В ходе опыта морской свинке в течение 3—22 ч под кожу вводили 0,6—0,8 мл 10 % раствора формалина, после чего в то же место инъецировали 25—35 млн. спор, предварительно отмытых от токсина. При этом у животных развивалась клиническая картина ботулизма и они погибали, а в зоне некроза определяли высокое содержание токсина. Понятно, что сочетание таких двух экстремальных условий, как глубокий некроз и массивное обсемене-

ние, в естественных условиях может встретиться крайне редко. Несоблюдение хотя бы одного из этих условий сразу меняет результат опыта: при аналогичном ходе работы, но при использовании в качестве лабораторных животных крыс клиническая картина ботулизма с летальным исходом была получена только у 1 из 14 животных, что сам экспериментатор объяснил недостаточной глубиной некроза в месте введения спор [Coleman G., 1929]. Столь явная противоречивость если не результатов работ, то во всяком случае сделанных на их основании выводов, побудила J. Kerrie (1951) вернуться к выяснению возможности роста и образования токсина *Cl. botulinum* в живом макроорганизме. Работу J. Kerrie в методологическом плане можно признать наиболее удачной, так как использовавшаяся им методика детоксикации споровой суспензии (многократное промывание дистиллированной воды, прогревание в течение часа при температуре 80 °С и нейтрализация остаточной токсичности соответствующей антитоксической сывороткой) полностью исключала отравление животных токсином, содержащимся в культуральной среде. В результате опытов, проводившихся с использованием высокотоксигенных штаммов возбудителя № 4587 и Hall, было показано, что LD<sub>50</sub> при внутримышечном введении равна 7,3—21,2 и 53,1 млн. спор соответственно, причем летальный исход обусловливается токсином, высвобождающимся из спор при их разрушении в процессе фагоцитоза, в то время как прорастания спор при жизни подопытного животного не наблюдается. Получив аналогичные результаты и при внутрибрюшинном введении спор, автор пришел к заключению, что ткани живого организма не являются благоприятной средой для развития *Cl. botulinum*, и отверг возможность возникновения забродков при употреблении в пищу продуктов питания, содержащих споры (но не токсины) данного возбудителя. В отечественной литературе этот тезис находит наиболее яркое подтверждение в работе М. М. Колесникова (1968), посвященной изучению наличия возбудителей в содержимом кишечника различных животных. Автору удалось показать, что, во-первых, обнаружение спор и вегетативных форм *Cl. botulinum* в кишечнике здоровых животных не



является большой редкостью (от 14,6 % и более в зависимости от вида животного), а, во-вторых, при искусственном заражении возбудитель ботулизма может длительно обнаруживаться в кишечном содержимом, не вызывая при этом клинической картины заболевания. С течением времени интенсивность обсеменения кишечника снижается, что говорит в пользу отсутствия выраженного размножения *C. botulinum* в просвете кишечника. Наглядной иллюстрацией является приводимое К. Н. Матвеевым (1949) сообщение А. Е. Буровой (1939), которая отмечает, что 8 работников ее лаборатории в течение 3½ мес употребляли в пищу красную рыбу, содержащую споры *C. botulinum* без каких-либо последствий для здоровья.

Таким образом, беспристрастный анализ имеющегося экспериментального материала позволяет сделать вывод, что в обычных условиях ни желудочно-кишечный тракт, ни ткани живых организмов не являются естественной средой обитания и токсинообразования *C. botulinum*. Однако мы не можем, несмотря на малую частоту встречаемости, сбросить со счетов такие формы заболевания, как ботулизм грудных детей и раневой ботулизм. При полном непризнании возможности роста и токсинообразования *C. botulinum* *in vivo* не находят объяснения и регистрируемый в некоторых случаях крайне длительный (до 7—10 сут) инкубационный период и описанное [Merson M. et al., 1974] обнаружение токсина типа А в сыворотке больного на 30-й день от начала заболевания.

Ботулизм грудных детей в возрасте до 1 года распознан как самостоятельная разновидность ботулизма J. Pickett и соавт. (1976), когда они описали 2 случая этого заболевания. Диагноз был подтвержден обнаружением и идентификацией токсина и вегетативных форм возбудителя в анализах кала больных детей. К 1977 г. в США было зарегистрировано уже 58 случаев этой разновидности ботулизма, причем наблюдается четкая тенденция к росту заболеваемости: в 1975 г. (ретроспективно) имел место 1 случай заболевания, в 1976 г.— 15, в 1977 г.— 42 [Botulism..., 1979]. К 1980 г. было описано уже около 130 случаев ботулизма грудных детей [Midura T.,

1980], 3 из которых наблюдались в Австралии, 1 — в Англии, 1 — в Канаде [California..., 1980]. Остальные случаи имели место в США, преимущественно в Калифорнии [Johnson R. et al., 1979]. В 1981 г. появилось упоминание об 1 случае ботулизма у грудного ребенка в Чехословакии (наблюдение относится к 1979 г.) [Neubaueer M., Milascek V., 1981]. В основном ботулизм грудных детей был вызван *Cl. botulinum* типов А и В [Hatheway Ch., 1979], и только в 1 случае зарегистрировано заболевание, вызванное *Cl. botulinum* типа F [Center..., 1980].

Анализ описываемых случаев позволяет утверждать, что клиническая картина ботулизма у грудных детей является следствием попадания спор (а возможно, и вегетативных форм) возбудителя в желудочно-кишечный тракт детей с последующим размножением возбудителя и токсинообразованием in vivo. Теоретически дети могут заболеть ботулизмом в результате употребления в пищу продуктов, содержащих токсины, однако для грудных детей, питающихся материнским молоком или специальными молочными смесями, этот риск фактически сводится к нулю. Подтверждением предположения о токсинообразовании in vivo в данном конкретном случае служит факт отсутствия даже следов токсина в анализах пищи, которую получали дети до заболевания. Кроме грудного молока, все дети получали прикорм или докорм и были единственными заболевшими членами семей. Следует думать, что споры *Cl. botulinum* могут попадать в кишечник детей различными путями. Так, собранная пыль в доме заболевшего ботулизмом типа А ребенка содержала споры *Cl. botulinum* типа А, а пробы земли, взятые около дома ребенка с ботулизмом типа В, содержали споры *Cl. botulinum* типа В. Анализы, взятые из трех баночек с консервированным медом из домов 3 детей, заболевших ботулизмом типа В, содержали споры *Cl. botulinum* типа В, но не содержали токсина [Arnon S. et al., 1979].

Во всех 58 случаях ботулизма у грудных детей, зарегистрированных в США за период 1975—1977 гг., диагноз был подтвержден лабораторно выделением и идентификацией токсина и (или) вегетативных форм возбудителя из кала пациентов. Токсин обнаружен в кале 52 детей, в то время как у остальных

6 пациентов выделены только вегетативные формы. 33 случая заболевания обусловлены токсином типа А, 25 — токсином типа В.

Важно отметить, что, несмотря на яркую клиническую картину, токсин был обнаружен в сыворотке крови только в 1 случае у ребенка 9 мес [Center for Disease..., 1978]. При этом неопровержимым доказательством токсико-инфекционной природы ботулизма у грудных детей служит обнаружение токсина в анализах кала одного из пациентов в течение 138 дней после появления первых клинических признаков заболевания (100 дней после выписки из стационара в удовлетворительном состоянии), в то время как сам возбудитель выделялся с калом в течение 158 дней от начала заболевания (120 дней после выписки) [Arnon S. et al., 1977].

В качестве контроля были проведены исследования кала 100 здоровых детей соответствующего возраста в Калифорнии [Botulism..., 1979], однако ни в одном случае токсина обнаружено не было. Однократно у 1 ребенка контрольной группы выделили *Cl. botulinum*, но в последующих анализах микроорганизм больше не обнаруживали.

Учитывая широкое распространение спор *Cl. botulinum* в природе (а ботулизм у детей развивается крайне редко), следует думать, что реализация возможности заболевания зависит от сочетания целого ряда факторов, включающих преморбидные особенности кишечной флоры, кислотность кишечного содержимого и, возможно, какие-либо гастроинтестинальные нарушения. Американские клиницисты [Arnon S. et al., 1977] не исключают роли диеты, дефицита материнских антител и, что нам кажется маловероятным, возможности превращения нетоксигенных клостридий в токсигенные *Cl. botulinum* [Eklund M. et al., 1974] под влиянием бактериофагов. К сожалению, в доступной иностранной литературе не содержится описания результатов проводившихся исследований, направленных на изучение этой стороны вопроса, в то время как в отечественной литературе описания ботулизма у грудных детей на сегодняшний день отсутствуют. Не совсем ясен и механизм выздоровления, так как антитела к токсину не образуются. Вероятнее всего, что *Cl. botulinum* в конечном итоге

выводятся из организма в результате конкурентной борьбы с другими представителями кишечной флоры.

Таким образом, проблема ботулизма у грудных детей нуждается в дальнейшей разработке, ибо создается впечатление, что это заболевание встречается много чаще, чем распознается.

Еще более редкую разновидность ботулизма представляет собой раневой ботулизм, патогенез которого близок к таким травматическим клостридиозам, как столбняк или газовая гангрена. Как в отечественной [Матвеев К. И., 1959; Чернов В. К. и др., 1974], так и в зарубежной литературе [Davis J. et al., 1951; Merson M., Dowell V., 1973] встречается всего несколько описаний этой формы болезни. Так, за период 1943—1977 гг. на территории США зарегистрировано всего 18 подобных случаев [Botulism..., 1979].

Учитывая широкое распространение клостридий в природе, обсемененность ими загрязненных ран не может считаться артефактом. По данным М. Merson и V. Dowell (1973), клостридиями оказывается заражено от 10 до 30 % бытовых ран, в то время как в гнойном отделяемом они практически не обнаруживаются. М. Merson и V. Dowell (1973) в анализах гноя из 2493 ран установили бессимптомное присутствие *Cl. botulinum* только в 3 из них. В связи с использованием неадекватной техники изолирования анаэробных бактерий и ошибок в дифференциации *Cl. botulinum* и *Cl. sporogenes*, частые сообщения о выделении первых из ран можно принять на веру с большим сомнением, так как культуральные и биохимические свойства этих двух видов микроорганизмов практически идентичны (за исключением нетоксичности *Cl. sporogenes* для лабораторных животных). Сопоставление реальной возможности заражения раны *Cl. botulinum* с редкостью возникновения раневого ботулизма позволяет предположить, что, как и при ботулизме грудных детей, для развития клинической картины болезни (т. е. для размножения возбудителя и токсинообразования в тканях) необходимы либо какие-то преморбидные особенности макроорганизма, либо сочетание неблагоприятных факторов, которыми может явиться массовое обсеменение в комплексе с глубоким некрозом в области раны. Факт токсинообразования *in vivo* подтверждается

длительным (до 2 нед) инкубационным периодом раневого ботулизма. Его принято отсчитывать от момента ранения, хотя, если быть до конца объективными, точно установить время заражения раны не всегда представляется возможным.

Несмотря на малое число наблюдений раневого ботулизма, их анализ позволяет сделать вывод, что данная разновидность болезни наблюдается в период от весны до осени и поражает преимущественно молодой и детский возраст, особенно мальчиков. Последнее можно объяснить их активными играми вне дома и частыми травмами. Для раневого ботулизма характерна одиночность случаев, что делает его сходным с ботулизмом грудных детей.

Таким образом, на основании всех изложенных выше фактов закономерно следует вывод, что ни ткани, ни кишечник живых организмов, в том числе и людей, не являются подходящей средой развития и токсинообразования *Cl. botulinum*. Казуистичность ботулизма грудных детей и раневого ботулизма, обусловленных продукцией токсина *in vivo*, позволяет отнести их к разряду тех исключений, которые лишь подтверждают правило.

Если рассматривать проблему в целом и базироваться только на классических представлениях об эпидемиологии инфекционных болезней, то мы станем перед абсолютно, на первый взгляд, неразрешимой задачей — то ли исключить ботулизм из раздела инфекционных болезней, то ли признать, что понятие «источник инфекции» следует, во всяком случае для ботулизма, несколько расширить, не ограничивая его рамками, предложенными Л. В. Громышевским (1962), т. е. предположить, что источником инфекции может являться не только больной (живой) организм, но и труп, причем не непосредственно после наступления летального исхода, а, напротив, в период наибольшей выраженности трупного разложения. Последнее базируется на данных, приводимых П. Н. Бургасовым и С. Н. Румянцевым (1974) в монографии «Эволюция клостридиозов». Авторами показано, что наиболее благоприятной средой для размножения и токсинообразования *Cl. botulinum* является только трупный материал, в котором эти процессы достигают своего максимума. В качестве

иллюстрации приводим работу болгарских авторов Ал. Тошкова и Я. Караджова (1967), которые после заражения морских свинок культурой *Cl. botulinum* наблюдали интенсивное размножение возбудителя в трупах этих животных, достигающее своего апогея через 60 ч после наступления смерти.

Посмертная диффузия возбудителя из кишечника во все органы и ткани (которая, видимо, может начинаться еще в агональном периоде), сопровождающаяся активным токсинообразованием, приводит в конечном итоге к тому, что труп насыщается как вегетативными формами *Cl. botulinum*, так и самим токсином. Постоянная циркуляция возбудителя в природе поддерживается в результате поедания трупов животных, павших от ботулизма, другими представителями животного мира, что приводит к развитию у последних клинической картины заболевания с закономерно следующим исходом, чем достигается формирование нового источника инфекции. Даже в том случае, если доза поглощенного токсина оказывается меньше летальной, пораженное животное легко становится добычей хищника, заболевание которого при этом маловероятно, но зато в остатках его трапезы начинаются описанные выше процессы. Но до этого больное животное может уйти далеко от места заражения, способствуя расселению возбудителя. Однако своему широкому распространению *Cl. botulinum* в большей мере обязаны способности образовывать устойчивые к воздействию окружающей среды споры, которые могут разноситься ветром, потоками воды и другими факторами по неограниченно большой территории. Истинное назначение спор, с эпидемиологической точки зрения, заключается в создании виртуального (потенциального) источника инфекции. Так, попадание спор в желудочно-кишечный тракт животных в концентрациях, реально встречающихся в природе (при отсутствии в пище токсина), абсолютно безопасно в плане развития специфического заболевания, так как содержимое кишечника здоровых животных не является подходящей средой для размножения *Cl. botulinum*. Ситуация резко меняется в случае гибели такого животного-носителя от любой внешней или внутренней причины (нападение хищника, соматические заболевания и др.): споры в кишечнике тру-

па прорастают, начинается посмертная миграция возбудителя из кишечника в ткани, и токсинообразование — виртуальный источник превращается в истинный, реальный.

Иллюстрацией может служить работа А. Е. Бурова и соавт. (1935), посвященная изучению инфицирования красной рыбы вегетативными формами *Cl. botulinum*. С этой целью авторы брали пробы из мышц рыбы, доставленной рыбаками на берег. Оригинальность работы заключается в том, что на исследование у каждой рыбы брали 2 пробы: из мышц, непосредственно прилегающих к кишечнику, и из поверхностных мышц. Ни в одной пробе, взятой из поверхностных мышечных слоев, возбудитель выделен не был, в то время как обсемененность глубоких мышц достигала 16 %. Подобное явление мы, так же как и авторы работы, не можем объяснить иначе как посмертной инвазией микроорганизма из кишечника.

Таким образом, ботулизм как совокупность эпидемиологических и патогенетических процессов представляет собой и дискретность, и целостность, чем резко отличается от всех прочих инфекционных болезней. Этими отличиями (особенностями) являются:

- отсутствие контагиозности в ее классическом понимании, т. е. возможности передачи микроба-возбудителя от больного к здоровому. *Cl. botulinum* в живом организме не размножается и, следовательно, передача его невозможна. При этом существующая возможность получения клинической картины ботулизма при введении плазмы больного ботулизмом донора здоровому реципиенту не является опровержением данного тезиса, так как в последнем случае мы будем иметь пример классической экзогенной интоксикации без формирования источника инфекции;

- отсутствие инфекционного процесса как такового, т. е. взаимодействия макро- и микроорганизма, что следует из факта разобщенности процесса самой болезни и процессов репродукции возбудителя: клинические проявления ботулизма обуславливаются только экзогенно выработанным токсином на фоне полной индифферентности самого возбудителя в этот период, в то время как рост и токсинообразование *Cl. botulinum* начинаются только после наступления летального исхода; иными словами, больной не явля-

ется источником инфекции и становится им, только перестав быть больным в наилучшем смысле этого слова, т. е. источником инфекции при ботулизме в естественных условиях является мертвый субстрат, труп, в котором процессы репродукции возбудителя достигают своего максимума;

— хищнический, а не паразитический характер возбудителя: для осуществления своего воспроизводства *Cl. botulinum* вынужден предварительно убивать макроорганизм, что идет в разрез с твердо сложившимся убеждением об обязательности паразитического характера возбудителей инфекционных болезней.

С тех пор, как человеческое общество вышло из стадии собирательства, эпидемиология ботулизма приобрела ряд своеобразных черт. В первую очередь это относится к полному отсутствию падали в пищевом рационе цивилизованного человека. Уже в древних христианских книгах имеется (правда, научно не аргументированное) запрещение не только употреблять в пищу мясо павших животных, но даже прикасаться к мертвечине (Левит, 11, 39). Запрещение распространялось и на несвежее мясо.

В «Каноне врачебной науки» Абу Али Ибн Сины (Авиценны) имеется предостережение против употребления в пищу сырой холодной рыбы, положенной во влажное место (книга четвертая, § 14), причем некоторые признаки заболевания, развивающиеся вслед за этим (затрудненное дыхание, вздутие живота, появление холодного пота), и длительность инкубационного периода (1—2 дня) позволяют предположить, что автор имел в виду именно ботулизм.

К сожалению, в доступной нам литературе не встретилось документальных описаний случаев ботулизма и частоты их возникновения вплоть до первой половины XIX столетия. С другой стороны, отсутствие четкого описания клинической картины ботулизма в книгах древних медиков позволяет с известной долей вероятности предположить, что в прошлом это заболевание представляло большую редкость. «Расцвет» заболеваемости ботулизмом относится к тому периоду, когда люди открыли для себя возможность длительно сохранять пищевые продукты с использованием специальных видов обработки, т. е. когда в достаточном количестве появились такие консерванты, как



натрия хлорид (поваренная соль), селитра, уксус и др. Беда заключается в том, что *Cl. botulinum* обладает рядом специфических свойств, позволяющих ему развиваться и образовывать токсин в этих особенных, не встречающихся в природе, условиях, причем пищевые продукты, содержащие токсин, не отличаются от доброкачественной пищи ни по цвету, ни по запаху, ни по вкусу. Так, ни концентрация солей, ни те значения рН среды, которые используются при консервировании и в которых процессы разложения (гниения) продуктов питания почти полностью останавливаются, не оказывают заметного тормозящего влияния на жизнедеятельность микроба и не разрушают уже выработанный токсин. Сравнивая эти данные с эпидемиологией ботулизма в природных условиях, можно утверждать, что консервы, в которых идут процессы размножения *Cl. botulinum*, можно (как и трупы павших животных) считать «источником болезни».

Описаны случаи отравления соленой рыбой, содержащей до 18 % натрия хлорида [Матвеев К. И., 1949], однако подобное явление можно объяснить только тем, что токсин образовался в данном пищевом продукте до засола. В России в XVIII в. ботулизм, вызванный соленой рыбой, был, видимо, широко распространен, о чем свидетельствует изданный в середине 50-х годов того столетия приказ по армии, воспрещающий употребление сырой соленой рыбы и требующий ее обязательного проваривания перед раздачей солдатам. Однако уместно отметить, что и проваривание подозрительных продуктов с целью инактивации ботулинического токсина не всегда приводит к стойкому их обеззараживанию: кипячение не уничтожает споры, поэтому через определенный интервал времени, зависящий от температуры окружающей среды, токсин может вновь обнаруживаться в продукте. Попытки подавить токсинообразование путем изменения режима и условий консервирования (повышение концентрации солей, резкий сдвиг рН среды и др.) не решают поставленной задачи, так как приводят одновременно и к потере пищевыми продуктами их главного и основного качества — съедобности для человека.

Специфика *Cl. botulinum*, состояние пищевой промышленности и условия питания населения в XIX —

начале XX в. обусловили в описываемый период и соответствующую эпидемиологическую картину — заболевания ботулизмом у людей в основном вызывались употреблением в пищу мясных или рыбных продуктов. По данным К. И. Матвеева (1949), в России за 1818—1913 гг. все 609 зарегистрированных случаев данного заболевания были вызваны сырой соленой рыбой — стерлядью, белугой, осетриной, лососиной, белорыбицей, сельдью. В Германии, напротив, заболевание вызывалось почти исключительно мясными продуктами — колбасами, окороками, ветчиной. Возможность заболевания ботулизмом в результате употребления колбасы в Германии обуславливалась особенностью изготовления продукта — колбасу делали большого диаметра и в глубине продукта создавались строгие анаэробные условия.

Однако с появлением в пищевом рационе людей консервов в узком смысле этого слова, т. е. продуктов питания, подвергнутых специальной обработке и заключенных в герметичную тару, эпидемиологическая ситуация резко изменилась — в структуре заболеваемости ботулизмом стали преобладать случаи, вызванные консервированными продуктами растительного, а не животного происхождения. Некоторое исключение в этом плане представляют США, где с момента начала регистрации ботулизма как отдельной нозологической формы (с 1899 г.) основное число заболеваний вызывалось и вызывается консервированными овощами и фруктами. При этом само название — ботулизм — утратило свой первоначальный смысл и сохраняет на сегодняшний день более историческое, нежели практическое значение.

Современные баночные консервы по способу приготовления делятся на коммерческие (фабричные) и «домашние» (кустарные), причем ведущая роль в возникновении случаев ботулизма принадлежит последним. Коммерческие консервированные продукты вызывают заболевание крайне редко в связи с особенностями технологии их приготовления, обеспечивающей уничтожение спор (автоклавирование), а инциденты случаев ботулизма, связанные с фабричными консервами, можно отнести за счет ее нарушения. В то же время условия домашнего консервирования (кипячение при температуре 100 °С с последующим

герметическим закупориванием банки) ни в коей мере не обеспечивают уничтожения спор, ввиду чего фактически любые кустарно изготовленные консервы представляют опасность в плане возможного накопления в них токсина. Коммерческими консервами в США за период 1899—1977 гг. было вызвано 8,6 % всех групповых случаев заболевания (табл. 3), в то

Таблица 3

Групповые случаи ботулизма в США за период  
1899—1977 гг.  
[Botulism..., 1979]

| Способ приготовления    | Период (годы) |           |           |           |           |           |           |           |           | Итого |
|-------------------------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------|
|                         | 1899          | 1900—1909 | 1910—1919 | 1920—1929 | 1930—1939 | 1940—1949 | 1950—1959 | 1960—1969 | 1970—1979 |       |
| Домашний                | 1             | 1         | 48        | 77        | 135       | 120       | 50        | 42        | 74        | 548   |
| Коммерческий            | 0             | 1         | 14        | 26        | 6         | 1         | 2         | 10        | 6         | 66    |
| Тип продукта неизвестен | 0             | 0         | 8         | 13        | 13        | 13        | 51        | 26        | 19        | 152   |
| Всего                   | 1             | 2         | 70        | 116       | 154       | 134       | 103       | 78        | 108       | 766   |

время как в РСФСР [Брызгалова Е. А., 1969] этот показатель не превышал 1 %.

К сожалению, большинство сводных данных и таблиц, публикуемых в различных странах, определяет продукты питания, вызвавшие заболевания, только по такому общему признаку, как происхождение — фабричное или домашнее. Из них не всегда ясно, каков конкретный способ консервации и что именно подразумевается под термином «пищевой продукт». Поэтому не понятно, имеются ли в виду истинные консервы (т. е. продукты в консервных банках) или вообще любые продукты, подвергнутые специальной обработке с целью длительного хранения, например соленья (табл. 4).

Кроме уже описанных опасностей, которые таит в себе домашнее консервирование, еще одним неблагоприятным фактором является отсутствие газообразования в процессе жизнедеятельности *Cl. botulinum*,

Таблица 4

**Консервированные пищевые продукты, вызвавшие групповые случаи \* ботулизма в США за период 1899—1977 гг.**  
[Botulism..., 1979]

| Тип токсина      | Вид продукта |                        |           |              |          |                            |          |          |           | Итого     |               |
|------------------|--------------|------------------------|-----------|--------------|----------|----------------------------|----------|----------|-----------|-----------|---------------|
|                  | Овощи        | Рыба и рыбные продукты | Фрукты    | Приправы *** | Солонина | Молоко и молочные продукты | Свинина  | Птица    | Прочее    |           | Неизвестно ** |
| А                | 115          | 11                     | 22        | 17           | 6        | 3                          | 2        | 2        | 8         | 9         | 195           |
| В                | 31           | 4                      | 7         | 5            | 1        | 2                          | 1        | 2        | 3         | 3         | 59            |
| Е                | 1            | 25                     | —         | —            | —        | —                          | —        | —        | 3         | 1         | 30            |
| F                | —            | —                      | —         | —            | 1        | —                          | —        | —        | —         | —         | 1             |
| А + В            | 2            | —                      | —         | —            | —        | —                          | —        | —        | —         | —         | 2             |
| Не установлен ** | 2            | 1                      | —         | 1            | —        | —                          | —        | —        | —         | 6         | 10            |
| <b>Всего</b>     | <b>151</b>   | <b>41</b>              | <b>29</b> | <b>23</b>    | <b>8</b> | <b>5</b>                   | <b>3</b> | <b>4</b> | <b>14</b> | <b>19</b> | <b>297</b>    |

\* Включены только те групповые случаи, в которых идентифицирован тип токсина.

\*\* Разделы добавлены для периода 1974—1977 гг.

\*\*\* Включены групповые случаи, вызванные приправами типа томатного соуса, перца, салатов.

что не позволяет отбраковывать зараженные им продукты на основании такого важного,стораживающего признака, как бомбаж консервной банки.

Необходимо отметить, что роль различных консервов в возникновении заболеваний ботулизмом не однозначна, однако экспериментальные данные и клинические наблюдения находятся в некотором диссонансе, что вообще характерно для всей проблемы ботулизма в целом. Так, по данным Р. Г. Матрозовой (1957), все виды консервов в зависимости от пригодности для токсинообразования делятся на 3 группы. 1-ю группу составляют в основном консервы животного происхождения («Мясо с макаронами», «Рыба в масле» и др.) и некоторые виды растительного происхождения (зеленый горошек, фасоль, спаржа, цветная капуста). При внесении в эти субстраты ограниченного количества спор *C. botulinum* интенсивное токсинообразование наблюдается уже через 3—4 дня.

2-ю группу составляют консервированные продукты, токсинообразование в которых при тех же условиях задерживалось до 5—6 мес. В эту группу входят продукты только растительного происхождения (фаршированный перец, фаршированные помидоры, баклажаны, баклажанная икра и др.).

3-ю группу также составляют консервы растительного происхождения, но в которых при описанных условиях даже в течение 8 мес токсинообразование не наблюдалось. Сюда входят квашеная капуста, компоты, овощные и фруктовые соки, томатопродукты.

Однако в реальной жизни мы имеем несколько отличную картину. Так, В. М. Попугайло и соавт. (1972) сообщили о 9 заболеваниях ботулизмом, связанных с употреблением консервированного томатного сока; Ю. А. Шамов (1977) при анализе 29 наблюдений ботулизма отметил, что у 9 пациентов (31 %) заболевание было вызвано помидорами домашнего приготовления.

По нашим данным, за период 1974—1982 гг. употреблением в пищу маринованных помидоров было вызвано 3 случая заболевания (0,9 %); в США в период 1950—1977 гг. из 678 наблюдений ботулизма 5 были обусловлены употреблением в пищу консервированного томатного сока домашнего приготовления, 2 — консервированных помидоров, а 3 — консервированного яблочного повидла (2 заболевания) и яблочного соуса (1 заболевание) [Botulism..., 1979].

Таким образом, у людей заболевания могут возникать и при употреблении в пищу консервированных продуктов питания, которые в условиях эксперимента не являются подходящей средой для токсинообразования. Объяснение данному феномену, на наш взгляд, дают работы А. С. Заславского и К. И. Червяковой (1940), показавших, что во фруктовых и томатных соках токсинообразование возможно только при наличии сопутствующей микробной флоры, например плесневых грибов. Возможно, что при домашнем консервировании наблюдается нечто подобное, ибо трудно себе представить, что в этих условиях может быть достигнута абсолютная стерильность продукта в плане уничтожения всех неспорообразующих микроорганизмов.

В доступной нам как отечественной, так и зарубежной литературе не встретилось экспериментальных работ, посвященных изучению возможности токсинообразования *Cl. botulinum* в консервированных (маринованных и соленых) грибах, однако на практике (во всяком случае, на Европейской территории СССР) именно они являются одним из важнейших источников заболеваний ботулизмом. Так, на территории Белорусской ССР грибами домашнего консервирования за 1970 г. было вызвано 86,67 % заболеваний ботулизмом [Полешко Д. В. и др., 1970]; в Дагестанской АССР — 17,24 % [Шамов Ю. А., 1977]. По сводным данным, на всей территории СССР грибами домашнего консервирования вызывается 20,8 % всех случаев ботулизма [Цыбуляк Г. Н., 1976]. В Москве и Московской области консервированные в домашних условиях грибы являются главным и основным источником заражения людей ботулизмом — за период 1974—1982 гг. ими, по нашим данным, было вызвано 84,4 % всех случаев.

Важность проблемы «кустарного» консервирования упирается в популярность этого рода деятельности среди широких слоев населения, дешевизну изготовленных подобным образом продуктов и насыщенность рынка наборами и приспособлениями для домашнего консервирования. Прямым следствием такого положения вещей является и рост заболеваемости ботулизмом: по данным Н. Б. Примаченко и соавт. (1976), за период 1968—1975 гг. в Краснодаре число случаев этого заболевания выросло в 8 раз по сравнению с предшествующим 8-летним периодом.

Однако уместно заметить, что для токсинообразования *Cl. botulinum* строгая герметичность тары не всегда обязательна, на что указывают и зарубежные авторы [Kautter D., 1964]. Так, мы наблюдали пациентку со среднетяжелой формой ботулизма, у которой заболевание развилось после употребления в пищу соленых грибов, приготовленных в эмалированном ведре под гнетом.

Как и ранее, ботулизм в настоящее время регистрируется как в форме единичных, так и групповых случаев, причем число больных на одно групповое отравление по сравнению с началом века резко уменьшилось. К. И. Матвеев (1949), анализируя заболева-

емость ботулизмом в России за 1818—1913 гг., приводит описание 101 группового случая пищевых отравлений, во время которых пострадало 609 человек. Однако в это число автором включены и 3 одиночных отравления. На оставшиеся 98 групповых случаев приходится, таким образом, 608 заболевших, т. е. по 6,18 на одно групповое отравление, с колебаниями от 2 до 180. За период 1974—1982 гг. мы наблюдали 81 групповой случай заболевания, на который в среднем приходится по  $2,6 \pm 0,4$  заболевших.

Структура групповых случаев ботулизма в США имеет некоторые отличия. Так, за 1899—1949 гг. в этой стране зарегистрировано 477 групповых случаев, на каждый из которых приходится в среднем по 2,6 заболевших, а за период 1950—1977 гг.— 289 и 2,4 соответственно. Объяснение подобному факту, на наш взгляд, кроется в «семейном» характере групповых отравлений. Для России дореволюционного периода были характерны большие патриархальные семьи, поэтому зараженный продукт употреблялся в пищу сразу большим числом людей. В последнее время количество членов семьи на Европейской территории редко превышает 4—5 человек, в связи с чем уменьшились и размеры групповых отравлений. В то же время для США никогда не были характерны большие семьи, что и объясняет относительно постоянное число заболевших на один групповой случай.

Анализ групповых отравлений показывает, что не всегда все, кто употреблял в пищу зараженный продукт, заболевают. Подобная закономерность была отмечена очень давно и обусловлена неравномерностью, «гнездностью» распределения токсина по пищевому продукту. Этим же определяется и отсутствие достоверной зависимости между количеством съеденной зараженной пищи и тяжестью последующего заболевания. Другой особенностью эпидемиологии ботулизма, по нашим данным, является преобладание среди заболевших лиц женского пола (225 из 339), причем заболевание у них достоверно чаще протекало в более тяжелой форме. Подобный феномен ярко проявлялся в тех случаях, когда отравление имело место во время торжественных встреч, сопровождающихся употреблением алкогольных напитков, причем мужчинами в больших количествах. Эти наблюдения

полностью совпадают с данными К. И. Матвеева (1949) о выраженном инактивирующем действии этилового спирта на токсин *Cl. botulinum*. Однако и по нашим наблюдениям, и по данным цитируемого автора, прием алкоголя после появления клинических признаков ботулизма положительного влияния на течение процесса не оказывал. Таким образом, нейтрализация токсина происходит только при достаточно тесном, непосредственном контакте токсина и спирта, что в реальных условиях возможно при одновременном употреблении зараженного продукта и спирта натощак. С другой стороны, вред самого этилового спирта хорошо известен и не нуждается в комментариях, ввиду чего последний нельзя рекомендовать в качестве приемлемого антидота.

Тяжесть течения ботулизма определяет и высокую летальность. Однако этот показатель чрезвычайно variabelен и по различным групповым случаям заболевания может колебаться от 0 до 100%. Трудность статистического анализа летальности по некоторым странам обусловлена различной длительностью периодов, за которые приводят данные, и отсутствием в сводных таблицах таких важных показателей, как возраст, пол заболевших, зависимость летальности от типов токсина и др. (табл. 5). Кроме того, данные по некоторым странам кажутся нам несколько зани-

Таблица 5

Заболевания ботулизмом в различных странах мира  
(по П. Н. Бургасову, С. Н. Румянцеву, 1974)

| Страна         | Период (годы) | Число вспышек | Число случаев | Летальный исход |      | Тип токсина |                 |    |   |
|----------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|------|-------------|-----------------|----|---|
|                |               |               |               | Абс. число      | %    | A           | B               | E  | G |
| Германия       | 1898—1948     | 434           | 1294          | 179             | 13,8 | —           | Преимущественно | —  | — |
| Франция        | 1940—1944     | 500           | 1000          | 15              | 1,5  | 3           | 202             | —  | — |
| Япония         | 1930—1969     | 63            | 368           | 100             | 27,1 | —           | 2               | 46 | — |
| Канада         | 1919—1964     | 36            | 110           | 62              | 56,4 | 6           | 3               | 12 | — |
| Дания          | 1901—1964     | 12            | 34            | 14              | 41,2 | 1           | —               | 3  | 1 |
| Швеция         | 1932—1964     | 7             | 16            | 2               | 12,5 | —           | —               | 3  | — |
| Великобритания | 1922—1964     | 11            | 21            | 16              | 76,2 | 3           | 1               | —  | — |



женными. Так, трудно представить, что в Великобритании за 43 года имел место только 21 случай ботулизма, т. е. менее 0,5 случая в год! Наиболее полно поставленным требованиям удовлетворяют издания

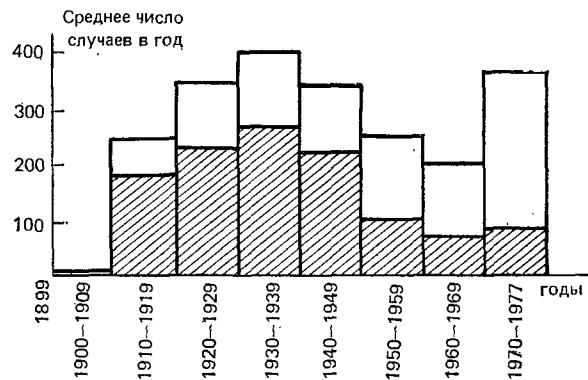
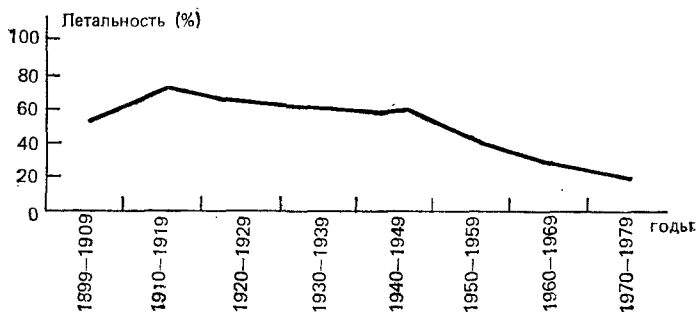


Рис. 1. Заболеваемость ботулизмом и летальность в США за период 1899—1977 гг. [Botulism..., 1979].

В график не включены случаи ботулизма у грудных детей. Заштрихованные столбики — летальность; незаштрихованные — заболеваемость.



2. Показатели летальности при ботулизме в США за период 1899—1977 гг. [Botulism..., 1979].

Центра контроля за заболеваемостью США (рис. 1, 2, 3). Так, за 1899—1949 гг. в США заболел ботулизмом 1281 человек, за 1950—1977 гг.— 688 (всего 1969). Из 766 групповых случаев, зарегистрированных с 1899 по 1977 г., 26 % было вызвано токсином типа А, 7,8 % — типа В, 4,2 % — типа Е, 0,1 % — комбинацией токсинов типа А и В. В 61,6 %

групповых случаев тип токсина не установлен. За период 1970—1977 гг. групповые случаи чаще обуславливались токсином типа А (51 %) и значительно реже — токсином типа В (21 %) и Е (12 %). За этот же период процент лабораторно не подтвержденных диагнозов снизился до 16. На территории США максимальное число случаев ботулизма в год регистрировалось в 1930—1939 гг. и затем закономерно снижалось до начала 70-х годов, вслед за чем вновь

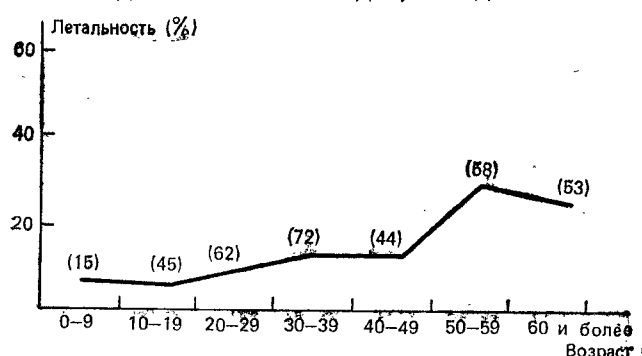


Рис. 3. Зависимость летальности при ботулизме от возраста пациентов США за период 1962—1977 гг. [Botulism., 1979].

В скобках дано число больных в каждой возрастной группе.

стало нарастать. При этом летальность постоянно снижалась и составила на период 1970—1977 гг. 15,7 %.

В период с 1974 до января 1982 г. под нашим наблюдением находились 339 больных ботулизмом (114 мужчин и 225 женщин) в возрасте от 15 до 76 лет (средний возраст — 37 лет). Наблюдалось 81 групповое отравление (со средним числом больных на групповое отравление — 2,6). У 84,4 % пациентов ботулизм возник после употребления консервированных грибов; у 10 % — рыбы и рыбных продуктов; у 4,1 % — мяса и мясных продуктов; у 0,9 % — маринованных помидор и у 0,6 % — маринованных баклажан. Ботулизм типа А был у 7,7 % больных, типа В — у 29,8 % и типа Е — у 5,5 % больных; у 57 % пациентов типа ботулотоксина установить не удалось. Летальность среди наблюдавшихся нами больных составила 7,97 %.

## ПАТОГЕНЕЗ БОТУЛИЗМА

Патогенез ботулизма сложен и до конца еще не выяснен. В предыдущих разделах мы подробно рассматривали строение токсина, однако даже на выяснение такого, казалось бы, относительно несложного вопроса ученым потребовалось более 90 лет — ведь наличие у *Cl. botulinum* специфического токсина обнаружено в конце XIX в.

Основная точка приложения патогенного действия токсина ботулизма до сих пор вызывает среди исследователей споры [Михайлов В. В., 1980]. Так, Р. А. Салтыков и соавт. (1961) не выявили прямого токсического действия токсина на культуры тканей (HeLa, тучные клетки и др.), в то время как другими авторами [Чеснокова Н. П., Куляш Г. Ю., 1980] описано такое действие на эритроциты и лейкоциты, что предполагается [Шляхов Э. Н., 1977] даже использовать в целях экспресс-диагностики. В настоящее время критически переосмысливаются также классические представления о патогенезе ботулизма, объясняющие появление парезов и параличей только ингибцией выброса ацетилхолина на периферическом окончании двигательного нервного проводника [Ambache N., 1949] и полностью игнорирующие прочие патофизиологические и клинические проявления ботулизма: нарушения функции печени [Михайлов В. В., Воронина Л. А., 1970], почек [Михайлов В. В., 1980], изменения в катехоламинном балансе [Михайлова С. Д., Ачкасова Т. М., 1974; Чеснокова Н. П., 1974; Михайлова С. Д., Ачкасова Т. М., 1980; Чеснокова Н. П., Астафьева О. Г., 1980], гипергликемию [Тощенко Е. Г., 1965; Чернов В. К. и др., 1974], сомнительный эффект от применения антихолинэстеразных препаратов [Faich G. et al., 1971; Robineau M. et al., 1971] и мн. др.

Углубленное изучение процессов, вызываемых токсином ботулизма *in vivo*, показало, что некоторая избирательность действия токсина проявляется в подавлении функциональной активности больших (фазических) мотонейронов передних рогов спинного

мозга и аналогичных им [Ходос Х. Г., 1974] клеток периферических ядер двигательных черепных нервов [Михайлов В. В., Михайлова С. Д., 1964; Михайлов В. В., Михайлова С. Д., 1965; Михайлов В. В., Королев В. В., 1968; Михайлов В. В. и др., 1971; Михайлов В. В., Агаев Н. Э., 1980] с одновременным угнетением их функций и как трофических центров для толстых мякотных волокон при практической интактности медленных мотонейронов [Михайлов В. В., Михайлов В. В., 1975] и сохранении ритмической деятельности нейронов дыхательного центра [Михайлова С. Д., 1973; Михайлова С. Д., Ачкасова Т. М., 1980]. О явном избирательном действии токсина на большие двигательные мотонейроны говорит и выявленное теми же авторами отсутствие надъядерных поражений, нарушений чувствительности и мозжечковых расстройств.

Являясь полиапликационным ядом, ботулинический токсин оказывает свое действие практически при любом методе введения. В то же время важным, хотя и не принципиальным, является вопрос о механизме проникновения токсина ботулизма в ЦНС.

Рядом несложных опытов еще в начале нашего столетия было показано, что токсин быстро всасывается со слизистых оболочек начальных отделов желудочно-кишечного тракта (от ротовой полости до тонкой кишки) и через короткий период времени после затравки может быть обнаружен в отекающей от этих областей лимфе<sup>1</sup>.

В последующем вместе с током лимфы токсин попадает в кровеносное русло, где его наличие может быть легко установлено. На этом достоверно прослеженная миграция токсина в живом организме теряется, уступая место целому ряду противоречивых гипотез, подкрепляемых или опровергаемых оригинальными экспериментами, трактовка которых нередко позволяет сделать взаимоисключающие выводы. Абсолютно доказанным является только тот факт, что в конечном итоге токсин оказывается прочно

---

<sup>1</sup> В данном случае речь идет о собственно нейротоксине, однако это стало известно лишь в конце 70-х годов нашего столетия. Ранее под термином «токсин» подразумевался весь токсический комплекс.

связанным с нервными структурами, в то время как в тканях остальных органов его либо нет вообще, либо концентрация его настолько низка, что находится ниже порога чувствительности общепринятых методик.

Обнаружение токсина в тканях трупных органов несколько не противоречит приведенному утверждению, поскольку в последнем случае имеет место посмертная миграция возбудителя из кишечника.

Наиболее заманчивой на первых этапах исследования казалась гипотеза о проникновении токсина в ЦНС через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), однако вскоре она была незаслуженно, на наш взгляд, забыта. Контрдоводом предположения о гематогенном проникновении токсина в ЦНС послужили данные о непроницаемости для последнего плацентарного барьера, структура и функция которого в целом идентична ГЭБ. Действительно, мы наблюдали ботулизм у беременной женщины, закончившийся благоприятным исходом и рождением в последующем здорового ребенка. Американские авторы [Merson M. et al., 1974] приводят описание случая ботулизма типа А у беременной женщины, у которой на 4-й день после начала заболевания были стимулированы роды, закончившиеся рождением недоношенного, но здорового ребенка, в то время как сама родильница впоследствии скончалась от ботулизма. Все это согласуется с опытами на животных, в ходе которых показано, что ботулинический токсин, во всяком случае типа А, не проходит через плаценту кролика даже через 2 ч после введения супралетальной дозы токсина [Hildebrand G. et al., 1961].

На смену указанной теории почти немедленно была выдвинута гипотеза о проникновении токсина в ЦНС вместе с током эндоневральной жидкости из области нейромышечного соединения, которая и сейчас находит своих приверженцев [Михайлов В. В., 1980]. Однако у этой теории имеется целый ряд весьма существенных недостатков. Так, учитывая сообщение эндоневральных пространств с подпаутинным пространством головного и спинного мозга, следовало бы ожидать закономерное, хотя бы кратковременное, появление токсина в спинномозговой жидкости, что, однако, не регистрируется ни в клинике, ни в экспери-

ментах. Другим важнейшим контрдоводом является отсутствие разницы величин DLM и длительности инкубационных периодов при экспериментальном введении токсина внутривенно, субдурально и субарахноидально [Зильберман Б. И., 1938], в то время как расчетное время движения токсина вместе с током эндолимфы (около 3 мм/ч) от периферии к ЦНС значительно превышает наблюдаемую на практике длительность инкубационного периода.

Все сказанное выше позволяет признать данную теорию абсолютно несостоятельной и заставляет вновь вернуться к вопросу о возможности проникновения токсина в ЦНС через ГЭБ, тем более что на современном уровне медицинских знаний полная идентификация ГЭБ и плацентарного барьера неправомерна. Во всяком случае, проницаемость ГЭБ даже для одного и того же вещества не является неизменной и значительно меняется в различных областях ЦНС, что делает оправданным предположение о наличии какой-либо зоны (или зон) ГЭБ, проницаемой для ботулинического токсина.

Естественно, что приводимая теория так же не лишена некоторых слабых сторон, однако принципиально важным является тот факт, что основные, трагические для макроорганизма события разыгрываются именно в нервных клетках, причем многие стороны патогенеза ботулизма пока еще остаются неразгаданными.

Наряду с этим углубленное изучение патогенеза различных болезней показало, что из множества экстремальных и патофизиологических состояний оказалось невозможным выделить такие, которые не были бы прямо или косвенно связаны с нарушениями кислородного режима органов и тканей — с гипоксией [Хватова Е. М., Мартынов Н. В., 1977]. Несомненно, что ботулизм не является в этом плане исключением, причем все четыре известные разновидности гипоксии [Van Liere E., Stickney J., 1967] — гистотоксическая, гипоксическая, циркуляторная и гемическая — играют важную роль в патогенезе данного заболевания, причем между этими формами нет четких границ, так как на каком-то этапе они тесно сливаются и один вид гипоксии может вызывать появление другого [Петровский Б. В., Ефунн С. Н., 1976].

В пользу гистотоксической гипоксии как первоосновы вызванных токсином изменений в больших мотонейронах свидетельствуют данные В. В. Михайлова (1980), установившего, что при ботулизме существенно повышается пассивная ионная проницаемость для потенциалообразующих ионов, угнетается синтез белков и замедляется транспортировка аксоплазмы по аксону больших мотонейронов. Поражения при этом более выражены в клетках, находящихся в состоянии функциональной активности [Акимов Г. А. и др., 1971]. Все описанные выше процессы протекают в клетке с затратой большого количества энергии и являются кислородзависимыми [Lehninger A., 1974]. Так, «калий-натриевый насос», обеспечивающий постоянство ионного баланса клетки, тесно связан с обменом макроэргов [Loewy A., Siekevitz Ph., 1971; Теодореску Е. И., 1972; Yost H., 1975] и черпает свою энергию из пентозофосфатного шунта [Бураковский В. И., Бокерия Л. А., 1974]. Аналогичное наблюдаемому при ботулизме усилению пассивной ионной проницаемости можно получить в эксперименте при ингибировании углеводного обмена конечными продуктами гликолиза или путем торможения окислительного фосфорилирования [Акимов Ю. А., Шуба М. Ф., 1972] — основного пути энергетического обмена клетки [Dagley S., Nicholson D., 1973; Lehninger A., 1974]. В пользу гистотоксической гипоксии как пускового механизма отмеченных нарушений в больших мотонейронах, т. е. такого состояния, при котором клетки теряют способность использовать кислород даже при его высоком  $P_{O_2}$ , [Акимов Ю. А., Шуба М. Ф., 1972], свидетельствуют данные В. В. Михайлова (1980). Так, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), способная поддерживать насыщение крови кислородом на практически нормальном уровне даже при полном отсутствии спонтанного дыхания [Зильбер А. П., 1978], не останавливает дегенеративные процессы в пораженных токсином ботулизма мотонейронах. Есть основания утверждать, что токсин обратимо [Акимов Г. А. и др., 1971, 1972] нарушает энергетические процессы в клетке — ее углеводный обмен. Отсюда преимущественное поражение больших мотонейронов передних рогов спинного мозга имеет вполне логичное объяснение, так как их главным и основным

источником энергии является именно углеводный обмен [Хватова Е. М., Мартынов Н. В., 1977].

В свете данных о некотором угнетении синтеза белка и замедлении скорости движения аксоплазмы по аксону становится понятным факт уменьшения выброса ацетилхолина на периферическом окончании нервного проводника, так как синтез белка — фермента холинацетилтрансферазы, катализирующей образование данного медиатора, происходит в теле нервной клетки, откуда фермент, благодаря току аксоплазмы, доставляется на периферию аксона [Бабичев В. А., 1975].

Следствием угнетения активности больших мотонейронов, иннервирующих дыхательную мускулатуру, является прогрессирующая острая дыхательная недостаточность (ОДН), приводящая в тяжелых случаях к неблагоприятному исходу [Зубик Т. М., 1972; Кассиль В. Л., Рябова Н. М., 1977]. Гипоксическая гипоксия при этом вторична по отношению к прямому действию токсина [Матковский В. С. и др., 1972]. Гипоксическая гипоксия при ботулизме утяжеляется возможностью обтурации бронхов аспирацией рвотных масс, слюны и пищи, что связано с парезами мышц гортани, глотки и надгортанника [Попова Л. М. и др., 1969; Попова Л. М., 1969].

На фоне поражения больших мотонейронов начинают появляться изменения и в иннервируемых ими мышцах, причем нарушения эти не аналогичны таковым при денервации [Михайлов В. В., Соколова Н. А., 1975]. Соответственно делению мотонейронов на большие и малые (быстрые и медленные) имеется такая же дифференцировка и мышечных волокон, причем в больших преобладают ферменты анаэробного гликолиза, а в малых — окислительного и липидного [Михайлов В. В., 1980]. При длительном течении ботулизма типичная смешанная мышца по своему ферментному спектру начинает приближаться к медленной [Моррисон В. В., Перепелов В. И., 1978; Чеснокова Н. П. и др., 1979], что в условиях недостаточности внешнего дыхания оказывается энергетически невыгодным, о чем свидетельствует нарушение ее функционального состояния, проявляющееся в падении мембранного потенциала мышечных волокон [Моррисон В. В., 1977].



В некотором диссонансе с данными В. В. Михайлова (1980) о неспецифическом поражении клеток ЦНС, кроме тех, которые наблюдаются в больших мотонейронах, находятся работы Г. А. Акимова и соавт. (1971, 1972). Последними отмечены изменения практически во всех клетках нервной системы, образующих двигательные пути, начиная от клеток коры больших полушарий мозга. Сходные данные получены И. Я. Аносовым и Т. И. Булатовой (1974), работами которых показано, что уже в первые 4 ч после введения токсина ботулизма рег ос морским свинкам в дозе, вызывающей появление клинической картины только через 36 ч, в клетках ретикулярной формации в области дыхательного центра регистрировалось повышение активности сукцинатдегидрогеназы и кислой фосфатазы — ферментов, активность которых закономерно повышается при недостатке кислорода любого генеза [Абиджанова М. Х., 1974; Яхнина Д. Н., 1974; Кондрашова М. Н., Маевский Е. И., 1978; Молчанов Л. В., 1980]. О прямом действии токсина — гистотоксическом генезе описанных нарушений ферментативной активности — говорит также полное отсутствие каких бы то ни было клинических проявлений болезни на момент исследования.

В пользу нарушения токсином энергетического режима различных клеток организма свидетельствуют опыты инкубации эритроцитов с токсином *in vitro* [Чеснокова Н. П., Куляш Г. Ю., 1980]. Авторами показано, что в этих условиях значительно угнетается АТФазная активность и снижается осмотическая резистентность эритроцитов, т. е. нарушается активная ионная проницаемость [Чеснокова Н. П. и др., 1979]. Однако известно [Yost H., 1976], что эритроциты могут получать энергию непосредственно из пентозофосфатного шунта, в обход обычного цитохромного пути: в них нет митохондрий, они богаты лактатдегидрогеназой и относительно мало чувствительны к аноксии [Laborit A., 1980]. Цианистые соединения, действие которых является типичным примером гистотоксической гипоксии для структур, содержащих митохондрии [Van Liege E., Stickrey J., 1967], не оказывают влияния на окисление глюкозы эритроцитами [Yost H., 1975]. Из этого следует, что угнетение активной ионной проницаемости мембран

эритроцитов под воздействием ботулинического токсина может быть обусловлено ингибцией ферментов пентозофосфатного шунта.

Таким образом, при сравнении механизмов действия токсина на нервные клетки и на эритроциты можно сделать вывод, что вызываемые им нарушения в целом однонаправленны и сводятся к изменению трансмембранной ионной проницаемости путем ограничения поступления энергии в систему натрий-калиевого насоса, что достигается ингибцией ферментов пентозофосфатного шунта.

Проследивая дальше результат воздействия токсина ботулизма на эритроциты, становится очевидным, что гистотоксическая гипоксия в этом случае влечет за собой появление еще одной разновидности кислородного голодания — гемической гипоксии, так как в результате снижения их осмотической резистентности наблюдается повышенный гемолиз [Чеснокова Н. П., Куляш Г. Ю., 1980]. Здесь уместно отметить, что говорить о ботулиническом токсине как об однородном веществе нельзя, так как у некоторых штаммов возбудителя обнаружена способность секретировать в культуральный фильтрат гемолизин, чувствительный к действию кислорода [Далин М. В., Фиш Н. Г., 1980]. Этот компонент токсина способен лизировать эритроциты барана, а будучи введен внутривенно мышам, вызывает их гибель [Далин М. В., Фиш Н. Г., 1980]. Таким образом, гемическую гипоксию можно считать одним из немаловажных патогенетических механизмов развития ботулинической интоксикации.

Дальнейший анализ патогенного действия токсина показывает, что влияние в равной мере распространяется и на вегетативную нервную систему, что клинически проявляется сухостью слизистых оболочек, мидриазом, снижением зрачковых реакций, изменениями сердечно-сосудистой системы и др. [Бунин К. В., Пак С. Г., 1969; Антонова Т. М. и др., 1970; Крюкова З. В. и др., 1970; Гнутов И. Н., Гнутова Р. В., 1975; Виноградов В. С. и др., 1977; Лазарев Б. Н. и др., 1980; Donadio J. et al., 1971].

Изучая действие токсина на систему циркуляции, Г. Е. Бриль (1974) отметил повышение систолического артериального давления уже на ранних стади-

ях интоксикации, что сопровождалось угнетением депрессорных вагальных влияний: раздражение центрального конца блуждающего нерва приводило к достоверно меньшему, чем в контроле, снижению артериального давления и уменьшению длительности депрессорного влияния. Эти данные согласуются с работой Н. П. Чесноковой (1973), которая отметила резкое угнетение токсином ботулизма парасимпатической нервной системы на уровне стволового и крестцового отделов при практической интактности симпатической нервной системы [Михайлов В. В., 1984]. При этом, как и в случае с поражением больших мотонейронов передних рогов спинного мозга, ИВЛ не устраняла угнетения парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [Брилль Г. Е., 1974].

Однако диссоциация симпато-парасимпатического влияния приводит к более тяжким последствиям, чем можно было бы ожидать. Так, многочисленными работами [Михайлова С. Д., Ачкасова Т. М., 1974; Чеснокова Н. П., 1974; Михайлова С. Д., Ачкасова Т. М., 1980; Чеснокова Н. П., Астафьева О. Г., 1980] показано, что уже на ранних стадиях ботулизма резко повышается содержание адреналина практически во всех органах и тканях. Эффекты, вызываемые катехоламинами, хорошо известны и заключаются в ионотропном и хронотропном действии на миокард, сокращении артериол кожи, почек и кишечника, расширении артериол поперечнополосатой мускулатуры и миокарда на фоне спазма большинства вен, повышении свертываемости крови [Лыткин М. И. и др., 1980], стимуляции всех видов обмена [Зильбер А. П., 1977] с повышением потребления кислорода, глюкозы и с ускорением расщепления макроэргических производных [Теодореску Е. И., 1972]. Такое повышение режима работы практически всех органов и систем организма связано не с более экономичным их функционированием, а, наоборот, с неоправданно щедрым «сжиганием» энергетических ресурсов органов и быстрым истощением их резервов [Зильбер А. П., 1977]. В высоких концентрациях катехоламины способны нарушать сердечную деятельность вплоть до развития микроинфарктов [Колесова О. Е. и др., 1979], способствовать появлению синдрома

диссеминированного внутрисосудистого свертывания [Лыткин М. И. и др., 1980], ингибировать SH-группы ферментов и блокировать тканевое дыхание [Михайлова С. Д., 1973; Астафьева О. Г., Чеснокова Н. П., 1978], т. е. приводить к гистотоксической гипоксии [Чеснокова Н. П., Астафьева О. Г., 1980]. Таким образом, гиперкатехоламинемия может не только утяжелить течение любой формы гипоксии, но и становиться причиной некоторых из них. В этом плане интересны работы Н. П. Чесноковой и О. Г. Астафьевой (1978, 1980) с измерением  $P_{O_2}$  в мышцах пораженных ботулизмом животных. Авторы пришли к выводу, что в патогенезе ботулинической интоксикации наряду с гипоксической гипоксией возникает прогрессирующая тканевая гипоксия, которая может быть обусловлена ингибцией ферментов гликолиза вследствие нарушения метаболизма биогенных аминов, так как в мышечной ткани в этих условиях вместо ожидаемого увеличения содержания лактата имеет место его снижение. Одновременно с этим спазм пре- и посткапиллярных сфинктеров [Панченко В. М., 1977], являющийся основой феномена «централизация» кровообращения под влиянием адреналина, нарушает перфузию крови на периферии — возникающий в этой зоне ацидоз резко затрудняет диссоциацию оксигемоглобина [Теодореску Е. И., 1972]. Таким образом, циркуляторная гипоксия (как результат спазма капиллярных сфинктеров) влечет за собой появление гемической гипоксии. В дальнейшем эти две разновидности кислородного голодания продолжают прогрессировать, так как под действием ацидоза прекапиллярные сфинктеры постепенно теряют тонус и раскрываются [Панченко В. М., 1977], что приводит к застою крови в капиллярном русле. Описанное паралитическое расширение капилляров обуславливается еще и влиянием гистамина и серотонина [Лыткин М. И. и др., 1980], повышение содержания которых при ботулизме практически во всех тканях организма отмечается целым рядом авторов [Михайлов В. В., 1980; Михайлова С. Д., Ачкасова Т. М., 1980; Чеснокова Н. П., 1973].

Таким образом, нарушения катехоламинного баланса при ботулизме, кроме гистотоксической гипоксии, приводят к возникновению и прогрессированию

еще двух форм гипоксии: циркуляторной и гемической.

Следует отметить, что нарушения катехоламинного баланса не являются однозначными. Так, в большинстве тканей на стадии развития парезов имеет место повышение содержания адреналина при одновременном падении концентрации в них норадреналина, в то время как в период развития параличей эти изменения имеют противоположный характер [Михайлова С. Д., Ачкасова Т. М., 1974; Чеснокова Н. П., 1974, 1978; Михайлова С. Д., Ачкасова Т. М., 1980; Чеснокова Н. П., Астафьева О. Г., 1980]. Причина такой диссоциации не совсем ясна. Н. П. Чеснокова (1978) считает, что начальное повышение концентрации адреналина является следствием активирования токсином процессов метилирования норадреналина. В терминальной стадии болезни этот процесс угнетается в связи с развитием ОДН, и содержание норадреналина начинает заметно преобладать над содержанием адреналина. В другой работе этим же автором на модели ботулинической интоксикации в сочетании с депанкретизацией (чем достигалось углубление торможения синтеза ацетилхолина) показана тесная связь между активностью холинергических процессов и обменом катехоламинов. Автором сделан вывод, что большее или меньшее угнетение холинергических процессов сопровождается активацией обмена катехоламинов. При этом следует отметить, что ИВЛ не приводит даже к частичной компенсации нарушений катехоламинного баланса [Чеснокова Н. П., 1978; Чеснокова Н. П., Астафьева О. Г., 1980]. Напротив, на фоне повышения  $P_{O_2}$  в крови после начала ИВЛ интенсивность его экстракции и утилизации в мышцах закономерно снижаются по сравнению с соответствующей стадией интоксикации без ИВЛ [Астафьева О. Г., Чеснокова Н. П., 1978]. Авторы считают, что такое прогрессирование тканевой гипоксии может быть связано с чрезмерным накоплением биогенных аминов и их метаболитов в тканях на фоне ИВЛ, так как последняя стимулирует процессы метилирования норадреналина [Чеснокова Н. П., 1978].

Влиянием повышенного содержания катехоламинов объясняется наблюдаемое в разгар болезни

угнетение моторной функции желудочно-кишечного тракта, проявляющееся в форме стойких запоров, что отмечается как экспериментаторами [Кузьмин И. С., 1973, 1977; Михайлов В. В., 1980], так и клиницистами [Бунин К. В., Пак С. Г., 1969; Шувалова Е. П., 1976]. Данное положение доказывается опытами на животных с удаленным оперативным путем мозговым веществом надпочечников: течение ботулинической интоксикации в этом случае не сопровождается столь сильным угнетением моторики желудочно-кишечного тракта, как это имеет место в контроле [Кузьмин И. С., 1973]. Возвращаясь к вопросу о влиянии ИВЛ на течение ботулинической интоксикации (и на моторную функцию желудочно-кишечного тракта), следует отметить, что, несмотря на адекватность легочной вентиляции, парез кишечника при ботулизме продолжает прогрессировать, вплоть до полного прекращения перистальтики в терминальном периоде болезни [Кузьмин И. С., 1973, 1977].

Сказанное выше о патогенезе ботулизма позволяет объяснить патолого-анатомические и патогистологические находки на поздних стадиях болезни. Они обусловлены диссоциацией между уменьшенным поступлением кислорода к тканям на фоне повышения их потребности в нем, с одной стороны, и снижением способности к его утилизации — с другой.

При патолого-анатомическом исследовании выявляются расширенные и заполненные кровью сосуды головного мозга и его оболочек [Акимов Г. А. и др., 1971], полнокровие внутренних органов, кровоизлияния в легкие и в слизистую оболочку желудка [Матковский В. С. и др., 1972]. Клеточная патология ЦНС проявляется острым набуханием различной степени [Акимов Г. А. и др., 1971, 1972], гомогенизацией тигроида нервных клеток [Аносов И. Я., Булатова Т. И., 1973], перициллюлярным отеком [Аносов И. Я., Булатова Т. И., 1975]. В клетках белой крови на терминальных стадиях болезни регистрируется увеличение активности сукцинатдегидрогеназы, кислой и щелочной фосфатаз, повышается содержание гликогена в сегментоядерных нейтрофилах, появляется жировая дистрофия некоторых лейкоцитов [Аносов И. Я., Булатова Т. И., 1973]. В сыворотке крови увеличивается активность глюкозо-6-фос-

фатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы, что свидетельствует о повышении проницаемости цитоплазматических мембран [Чеснокова Н. П., Куляш Г. Ю., 1980]. По мнению большинства авторов [Матковский В. С. и др., 1972; Аносов И. Я., Булатова Т. И., 1973, 1975; Кимбаровская Е. М. и др., 1979; Попов И. П. и др., 1979], описанные изменения типичны именно для гипоксических состояний.

Таким образом, весь приведенный материал свидетельствует в пользу ведущей роли гипоксии в патогенезе ботулизма. Все ее разновидности (гипоксическая, гистотоксическая, гемическая и циркуляторная), будучи обусловлены как прямым действием токсина, так и системой промежуточных звеньев (гиперкатехоламинемия, ацидоз и др.), тесно переплетаясь, вызывают, в конечном итоге, появление тех нарушений, которые в целом и определяют клиническую картину ботулизма.

Данная схема иллюстрирует основные звенья патогенеза ботулизма.

### Глава 3

---

#### ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ БОТУЛИЗМА

Данные, получаемые при патолого-анатомическом исследовании погибших от ботулизма, не являются специфическими. С полным основанием можно утверждать, что поставить диагноз ботулизма при вскрытии не представляется возможным, так как обнаруживаемые патологические изменения патогномичны не только для ботулизма, но и для целого ряда инфекционных и неинфекционных заболеваний. В целом же неосложненный ботулизм представляет собой чрезвычайно скудную информацию для патологоанатома [Ивашенцов Г. А., 1948; Абрикосов А. И., 1950]. Так, при бурном развитии процесса, если неблагоприятный исход имеет место до начала реанимационных мероприятий и присоединения каких-либо

осложнений, патолого-анатомическое исследование может установить лишь факт наступления смерти вследствие глубокой гипоксии, признаки которой регистрируются в виде полнокровия внутренних органов, отека головного мозга, мелкоточечных кровоизлияний в слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и др.

Приводим наиболее типичный протокол вскрытия (18.01.82 г.)<sup>1</sup>.

На вскрытие доставлен труп женщины средних лет, правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы бледные, на губах — засохшая пена. Роговица глаз прозрачная, зрачки расширены, округлой формы. Трупное окоченение выражено во всех мышечных группах.

*Внутренний осмотр.* Подкожный жировой слой на уровне пупка толщиной 4 см. Мышцы на разрезе полнокровны. Высота стояния диафрагмы — на уровне V ребра с обеих сторон. Брюшная полость свободна от жидкости. Брюшина гладкая, блестящая. Петли кишок умеренно вздуты. Правая плевральная полость облитерирована, левая — свободна. В полости перикарда несколько капель прозрачной желтоватой жидкости.

*Органы дыхания.* Вход в гортань свободный. Слизистая оболочка дыхательных путей умеренно полнокровна. На слизистой оболочке трахеи видны точечные кровоизлияния, в ее просвете — пенная жидкость с кровавистым оттенком. Легкие массой 940 г, тестоватой консистенции, с очагами пониженной воздушности в задних отделах нижних долей. На разрезе ткань легких бледно-красная с темно-красными очагами пониженной воздушности, с гладкой поверхностью на разрезе. С разреза легких стекает умеренное количество пенистой жидкости.

*Органы кровообращения.* Сердце массой 230 г, венечные артерии с тонкими стенками, полости сердца не расширены, содержат жидкую кровь. Миокард на разрезе полнокровен, толщина левого желудочка равна 12 мм, правого — 2 мм.

*Органы пищеварения.* Язык чистый. Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта бледная, складчатая, с мелкоточечными кровоизлияниями. В желудке и в тонкой кишке содержимое окрашено желчью. В просвете толстой кишки полуоформленные каловые массы зеленоватого цвета. Желчные пути проходимы, в желчном пузыре — оливковая желчь. Слизистая оболочка пузыря бархатистая. Печень массой 1500 г, с гладкой капсулой. На разрезе ткань печени полнокровна. Поджелудочная железа — без особенностей.

*Мочеполовые органы.* Почки массой 230 г, капсула снимается легко. Поверхность почек гладкая, на разрезе ткань почек полнокровная, рисунок сохранен. Слизистая оболочка мочевыводящих путей бледная, мочевого пузыря пуст. Матка и яичники — без особенностей. Маточные трубы деформированы, заключены в спайки.

*Кровотворные органы.* Селезенка массой 120 г, с умеренно напряженной капсулой. На разрезе пульпа темно-красная, с не-

<sup>1</sup> Выписку из истории болезни см. дальше.



большим кровянистым соскобом. Лимфоузлы — без особенностей. Костный мозг плоских костей красно-бурый, сочный.

*Эндокринные органы.* Щитовидная железа, гипофиз, надпочечники — без особенностей.

*ЦНС.* Твердая мозговая оболочка напряжена, в синусах ее — жидкая кровь. Головной мозг массой 1200 г, вещество его полнокровно, отечно, без очагов деструкции. Сосуды основания головного мозга с тонкими стенками.

*Патолого-анатомический диагноз.* Ботулизм, тяжелое течение. Отек вещества головного мозга. Очаги дистелектаза в нижних долях легких. Венозное полнокровие внутренних органов. Двусторонний хронический сальпингит.

Смерть больной наступила от ОДН.

При микроскопическом исследовании в случае быстрого развития ОДН также имеют место лишь признаки кислородного голодания, особенно выраженные в клетках ЦНС. Клеточная патология ЦНС при ботулизме подробно описана в работе Г. А. Акимова и соавт. (1971). В опытах на животных авторами показано, что при гистологическом исследовании ЦНС в первую очередь обращают на себя внимание дисциркуляторные расстройства. Сосуды мягких мозговых оболочек, как правило, расширены, с явлениями стаза. Вокруг сосудов нередко обнаруживаются точечные кровоизлияния с дегенеративными процессами в нервных элементах, прилегающих к сосудам. Клеточная патология чаще всего проявляется острым набуханием различной степени выраженности — от легкого хроматолиза до выраженных его форм с округлением клеток. В коре больших полушарий головного мозга острое набухание выявляется преимущественно в III и V слоях и достигает своего максимума на 5—8-й день введения сублетальных доз токсина. В эти же сроки могут наблюдаться и различной величины участки выпадений нервных клеток. Больше всего изменений обнаруживается в лобных и теменных долях. В стволе головного мозга грубых дистрофических изменений, приводящих к гибели нервных клеток, авторами не отмечено. В части нервных клеток ядер глазодвигательных и блоковых нервов обнаруживаются распад и перераспределение глыбок хроматофильного вещества. В мозжечке отмечаются различные по тяжести изменения грушевидных нейронов (клеток Пуркинье): острое набухание, хроматолиз, вакуолизация цитоплазмы, утолщения ядерной мембраны. В большей части двигательных клеток передних рогов спин-

ного мозга выявляется гиперхроматоз цитоплазмы; в основании заднего рога и промежуточной зоне — хроматолиз, вакуолизация цитоплазмы, фрагментация отростков. Среди чувствительных узлов наибольшие изменения регистрируются в клетках межпозвоночных ганглиев, где встречаются клетки с темными, сморщенными ядрами и расплавлением цитоплазмы. Симпатические узлы страдают мало.

Таким образом, при помощи обычных микроскопических методов исследования, в случае изучения патогистологии ЦНС при ботулизме, выявляют почти одинаковую степень вовлечения всех ее отделов в патологический процесс, а сам характер поражений свидетельствует об их гипоксической природе, т. е. не является специфичным. При этом отсутствие грубой клеточной патологии в тканях других органов и систем объясняется их большей устойчивостью к кислородному голоданию.

Однако на современном уровне организации лечебной помощи населению смерть от ботулизма до начала соответствующих реанимационных мероприятий, включающих ИВЛ, встречается чрезвычайно редко и должна рассматриваться как чрезвычайное происшествие. В то же время на фоне лечебных мероприятий непосредственными причинами неблагоприятных исходов при ботулизме в подавляющем большинстве случаев становятся различные вторичные микробные осложнения (вплоть до развития сепсиса), склонность к которым при ботулинической интоксикации отмечается всеми исследователями и клиницистами. В наибольшей степени страдают легкие, возникновение воспаления в которых приводит к прогрессированию ОДН, несмотря на продолжающуюся ИВЛ (пневмонические очаги, теряя воздушность, выбывают из участия в газообмене), ввиду чего на вскрытии, кроме пневмонии, обнаруживают и признаки острого кислородного голодания.

Приводим наиболее характерный протокол вскрытия (от 03.05.76 г.).

*Клинические данные.* Больной О., 33 лет, поступил в клинику 26.04.76 г. в крайне тяжелом состоянии. Заболел остро, через 18 ч после употребления в пищу консервированных грибов домашнего приготовления. Неврологическая симптоматика быстро прогрессировала, появилось чувство нехватки воздуха. Машинной

«скорой помощи» был госпитализирован в городскую клиническую больницу им. С. П. Боткина. Ввиду явной клинической картины ОДН больной немедленно переведен в реанимационное отделение, где сразу начата ИВЛ. 27.04.76 г. больному произведена трахеостомия. Однако, несмотря на соответствующую интенсивную терапию, состояние больного продолжало ухудшаться, что обусловливалось присоединением двухсторонней пневмонии. 02.05.76 г. больной скончался.

*Наружный осмотр.* На вскрытие доставлен труп молодого мужчины правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы туловища и конечностей мраморного вида, слизистая оболочка губ и кожа кончиков пальцев синюшны. На передней поверхности шеи хирургический разрез длиной 1,5 см, сообщающийся с полостью трахеи.

*Внутренний осмотр.* Мышцы туловища и конечностей темно-красного цвета, влажные. Брюшная полость свободна от жидкости. Петли кишечника спавшиеся. Брюшина блестящая. Поверхность плевральных листков влажная. Легкие на всем протяжении лежат свободно. В полости перикарда несколько капель прозрачной, бледно-желтого цвета жидкости.

*ЦНС.* Твердая мозговая оболочка резко напряжена, в синусах ее — жидкая кровь. Мягкие мозговые оболочки полнокровны. Мозг массой 1500 г, вещество его дрябловато, извилины полушарий несколько уплощены. На мозжечке — глубокие странгуляционные борозды. Сосуды основания мозга с тонкими стенками, полнокровны. На разрезе вещество головного мозга выбухает за линию разреза, полнокровно. Рисунок коры и подкорковых образований четкий, синюшного цвета. Боковые желудочки равномерно расширены.

*Органы дыхания.* На слизистой оболочке трахеи сливающиеся желто-серые участки. На уровне щитовидного хряща отверстие трахеостомы. Слизистая оболочка бронхов ярко-красная, набухшая. Легкие массой 2150 г, тяжелые, трудно сжимаемы. Висцеральная плевро задних и боковых отделов темно-вишневая, тусклая; передние отделы — розовые, пушистые. Легочная ткань мясистая, со множеством сливающихся серо-розовых и темно-красных участков зернистого вида, выступающих над поверхностью разреза. В нижних долях зернистые участки занимают почти всю легочную ткань. С поверхности разреза стекает большое количество мутной отечной жидкости.

*Сердечно-сосудистая система.* Сердце массой 350 г, эпикард содержит небольшое количество жира. Венечные сосуды спавшиеся. Миокард левого желудочка пестрого вида из-за наличия желтовато-серых участков неправильной формы, располагающихся во всех отделах сердца и выбухающих над поверхностью разреза. В переднем отделе межжелудочковой перегородки — точечные кровоизлияния. В полостях сердца небольшое количество жидкой крови.

*Органы пищеварения.* На слизистой оболочке языка — серовато-желтые наложения. Слизистая оболочка пищевода синюшна. В полости желудка большое количество слизи. Слизистая оболочка желудка с диффузными точечными кровоизлияниями. Печень массой 2000 г, капсула гладкая, блестящая. Под капсулой в ткани печени видны сливающиеся, неправильной формы желтоватые участки. С поверхности печени стекает большое количество

крови. Поджелудочная железа крупнодольчатая, полнокровная. Слизистая оболочка кишечника полнокровна, отечна.

*Мочеполовая система.* Почки массой 330 г, капсула снимается легко, обнажая гладкую поверхность. Кортикальный слой широкий, бледный, выбухает за линию разреза. Пирамиды темные. На слизистой оболочке лоханок — точечные кровоизлияния.

*Органы кроветворения.* Селезенка массой 150 г, капсула тонкая, напряжена. Пульпа с большим соскобом, вишнево-коричневого цвета.

*Эндокринная система.* Гипофиз бобовидной формы. Щитовидная железа полнокровна. Надпочечники плотные, кортикальный слой широкий, бледно-желтый, мозговой — в виде узкой полосы, буровато-коричневого цвета.

*Патолого-анатомический диагноз.* Ботулизм, тяжелое течение. ОДН, операция трахеостомии от 27.04.76 г. Выраженный отек оболочек и вещества головного мозга. Глубокие странгуляционные борозды мозжечка. Двухсторонняя сливная фибринозная пневмония. Полнокровие и отек легких. Точечные кровоизлияния в передний отдел межжелудочковой перегородки. Очаги повреждения в миокарде левого желудочка. Венозное полнокровие внутренних органов. Дистрофия паренхиматозных органов.

Если процесс принимает характер сепсиса, то смерть наступает либо в результате возникновения септического очага в жизненно важных органах, либо от гнойной интоксикации, что на вскрытии выявляется в виде дистрофии паренхиматозных органов, «септической» селезенки, характерных патогистологических изменений и др.

Так, у больного Г., проведенного в реанимационном отделении 45 сут (из них 44 — на ИВЛ), патолого-анатомический диагноз был сформулирован следующим образом: ботулизм, тяжелое течение; ОДН, трахеостомия, ИВЛ; флегмонозно-перфоративный холецистит, ограниченный желчно-гнойный перитонит; обширная флегмона передней поверхности бедра, межмышечный абсцесс; отек и малокровие вещества головного мозга, полнокровие и отек легких, двухсторонняя сливная нижнедолевая пневмония; дистрофия паренхиматозных органов; пролежни.

Следует отметить, что в связи с подобного рода осложнениями смерть больных ботулизмом наступает на поздних этапах заболевания, когда клинические проявления основного процесса могут либо значительно уменьшиться, либо исчезнуть вообще, в то время как тяжесть состояния больных и исход заболевания будут определяться наличием осложнений.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА БОТУЛИЗМА

Клиническая картина ботулизма, описанная издавна, в настоящее время не изменилась. Однако, несмотря на четко очерченную симптоматику, практическому врачу нередко трудно бывает представить себе истинное «лицо» заболевания, что в первую очередь связано с наличием нескольких клинических классификаций болезни. Так, в научной литературе можно встретить классификацию ботулизма [Михайлов В. В., 1980], в основу которой положены доминирующие симптомы и синдромы: «ботулиновый» острый гастроэнтерит, диспепсически-паралитическая, офтальмо-паралитическая и асфиксическая формы. При этом абсолютно не учитывается такой важный показатель, как степень тяжести процесса. Если под асфиксической формой понимается тяжелое течение болезни (с наличием клинической картины ОДН), то для остальных трех форм данный критерий необходимо вводить дополнительно, что делает формулировку диагноза необоснованно громоздкой. В то же время по мере прогрессирования патологического процесса одна форма может закономерно переходить в другую (признается и авторами данной классификации), что, естественно, будет требовать и изменения диагноза. Исходя из этого, классификация ботулизма, на наш взгляд, должна базироваться на наиболее важном критерии — на степени выраженности паралитического синдрома (обуславливающего, в конечном итоге, и тяжесть заболевания), без излишней детализации в окончательной формулировке диагноза отдельных проявлений болезни<sup>1</sup>.

Несколько забегая вперед, отметим, что легкое течение ботулизма характеризуется минимальной выраженностью неврологических нарушений. У пациентов со среднетяжелой формой болезни паралитический синдром выражен более резко. Критерием тяжелого

---

<sup>1</sup> Естественно, лабораторное подтверждение должно быть зафиксировано в окончательном диагнозе, например: «Ботулизм, тип А, среднетяжелое течение».

течения мы считаем максимальной (или близкую к таковой) выраженность неврологических симптомов, среди которых наиболее неблагоприятными проявлениями являются нарушения спонтанного дыхания и глотания жидкости.

Инкубационный период ботулизма исключительно variabelен и колеблется в пределах от 2—3 ч до 7 (а иногда и более) суток, что в среднем составляет 18—24 ч. Замечено, что, чем короче инкубационный период, тем, как правило, тяжелее протекает само заболевание. Статистическая обработка полученных нами данных в какой-то мере подтверждает это сложившееся мнение, однако следует отметить, что упомянутая закономерность наблюдается далеко не в каждом конкретном случае. Так, длительность инкубации при легких формах ботулизма составила  $52,1 \pm 11,4$  ч с колебаниями от 1 до 288 ч; при среднетяжелых —  $29,3 \pm 3,9$  ч с колебаниями от 2 до 120 ч; при тяжелых —  $24,2 \pm 2,3$  ч с колебаниями от 4 до 48 ч. Из приведенного анализа отчетливо видно, что по мере укорочения инкубационного периода тяжесть процесса нарастает. Однако наряду с этим расхождение минимальной и максимальной длительности инкубации в каждой группе больных чрезвычайно велико, что не позволяет считать продолжительность скрытого периода надежным критерием для прогнозирования тяжести основного процесса.

Как правило, заболевание начинается остро и складывается из 3 основных синдромов: паралитического, гастроинтестинального и общеинтоксикационного. Последний неспецифичен и характеризуется недомоганием, плохим общим самочувствием больного, головной болью, головокружением и др. Твердо укоренившимся является мнение, что для ботулизма (в неосложненных случаях) характерно отсутствие лихорадочной реакции. Однако, по нашим данным, среднетяжелые и тяжелые формы болезни нередко протекают на фоне низкого субфебрилитета (температура тела —  $37,1—37,3$  °C), в то время как более высокие величины свидетельствуют о присоединении вторичных микробных осложнений.

Гастроинтестинальный синдром является необязательным, но частым проявлением болезни и наблюдается у 40—60 % пациентов. Следует оговориться, что

под гастроинтестинальным синдромом<sup>1</sup> мы понимаем возникающие в начале заболевания боли в животе, тошноту, рвоту и (или) понос, в то время как развивающийся в последующем парез желудочно-кишечного тракта, клинически проявляющийся запорами и застоем в желудке, является прямым следствием угнетения токсинотоксической парасимпатической нервной системы и в связи с этим может быть отнесен к проявлениям паралитического синдрома. Как правило, понос при ботулизме длится не более 1 сут, число актов дефекации не превышает 4—10, обезвоживания не развивается. Период тошноты и рвоты также длится не более 1 сут, рвота необильная. Боли в животе могут быть как схваткообразными, так и постоянными и, как правило, локализуются в надчревной области. Несмотря на отсутствие симптомов раздражения брюшины, интенсивность болей и их характер нередко являются причиной ошибочных хирургических диагнозов (острый аппендицит, панкреатит и др.).

Как правило, ни рвота, ни понос облегчения больным не приносят, однако у некоторых пациентов после периода рвоты и (или) поноса может иметь место так называемый «светлый промежуток» длительностью от нескольких часов до 1—2 сут. В это время больные чувствуют себя хорошо и жалоб не предъявляют, что создает иллюзию выздоровления и дает повод к ошибочному диагностированию банальной пищевой токсикоинфекции.

Вопрос о причинах возникновения гастроинтестинальных расстройств в начальном периоде ботулинической интоксикации полностью к настоящему времени еще не выяснен и вызывает споры. Так, нам кажется малообоснованным мнение некоторых авторов, что рвота и понос при ботулизме являются лишь результатом воздействия неспецифических продуктов жизнедеятельности *Cl. botulinum* (таких, как скатол или индол, например) на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Следует отметить, что все больные, даже при прицельном сборе анамнеза, не

---

<sup>1</sup> Некоторыми авторами предлагается термин «гастроэнтерит», однако ввиду отсутствия морфологических признаков воспаления слизистой оболочки желудка и кишечника мы этот термин считаем не вполне удачным.

отмечали изменений органолептических свойств зараженного продукта. В то же время при наличии в пище описанных веществ в дозах, способных оказать выраженное раздражающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, продукты питания обязательно должны были бы обладать достаточно сильным и неприятным запахом. С другой стороны, раздражающее действие продуктов жизнедеятельности *Cl. botulinum* должно проявляться быстро, в ближайшие часы после еды, в то время как мы неоднократно наблюдали понос и рвоту при ботулизме спустя 72 ч и более после употребления в пищу недоброкачественных продуктов. Если предположить, что гастроинтестинальный синдром обусловлен только результатом раздражения слизистой оболочки, то следовало бы ожидать, что часть токсина будет вместе с поносом и рвотой выведена из организма и, как следствие, тяжесть течения основного процесса уменьшится. Однако наличие или отсутствие гастроинтестинального синдрома на ранних этапах болезни, по нашим данным, не оказывает статистически достоверного воздействия ни на тяжесть течения болезни, ни на исход заболевания.

Все сказанное выше наводит на мысль, что и понос, и рвота при ботулизме обусловлены именно самим токсином *Cl. botulinum* и связаны с кратковременным усилением перистальтики под воздействием гиперкатехоламинемии, о чем более подробно сказано в гл. 2. В последующем же угнетение парасимпатической нервной системы и истощение адренергических рецепторов желудочно-кишечного тракта на фоне гиперкатехоламинемии влекут за собой глубокое угнетение перистальтики, клинически проявляющееся стойкими запорами, сопровождающимися все дальнейшее течение ботулизма.

Вне зависимости от наличия или отсутствия гастроинтестинального синдрома появление неврологической симптоматики знаменует собой начало паралитического этапа болезни. При этом важнейшим, кардинальным признаком ботулизма является симметричность поражений.

Наиболее чувствительными к действию ботулинического токсина являются, как уже отмечалось в предыдущих разделах, двигательные, нервные образова-



ния, находящиеся в состоянии особо высокой функциональной активности. Такими клетками оказываются клетки двигательных ядер черепных нервов и клетки мезэнцефалитического и бульбарного отделов парасимпатической нервной системы.

Так, первыми жалобами больных ботулизмом являются, как правило, нарушение зрения и сухость во рту, причем последнее

является абсолютно обязательным симптомом даже при самых легких формах болезни. При объективном исследовании выявляется сухость слизистых оболочек ротовой полости, что связано со снижением саливации. Язык больных сухой, обложен белым, бело-желтым или коричневым налетом (рис. 4). Сама слюна становится вязкой, тягучей. Зев умеренно гиперемирован, с явлениями фарингита, что, видимо, является следствием выпадения защитных (бактерицидных) свойств слюны ввиду уменьшения ее абсолютного количества. Однако сухость во рту может носить и чисто субъективный характер.



Рис. 4. Ботулизм, тяжелое течение. Характерный налет на языке.

Мы наблюдали 2 пациентов, у которых, наряду с жалобами на сухость во рту, имелись явные признаки гиперсаливации.

Нарушения зрения обуславливаются поражением III, IV, VI пар черепных нервов. Так, результатом поражения nn. ciliares breves, входящих в состав ветвей n. oculomotorius, является выраженное расширение зрачков (мидриаз) со снижением или отсутствием их реакции на свет, конвергенцию и аккомодацию. Мидриаз, как правило, равномерен, хотя иногда возникает и легкая анизокория, обнаруживаемая толь-

ко при тщательном осмотре. Другим следствием поражения *pp. ciliares breves* является расслабление ресничного пояса (цинновой связки), ввиду чего хрусталик уплощается, лишая больного возможности аккомодировать.

Поражение глазодвигательных (*p. oculomotorius*), блоковых (*p. trochlearis*) и отводящих нервов (*p. abducens*) приводит к нарушению (ограничению) движений глазных яблок во все стороны и к опущению верхних век — птозу. При этом малейшая неравно-



Рис. 5. Ботулизм, тяжелое течение. Полный птоз.

Для ориентировки в пространстве больная вынуждена приподнимать верхние веки руками.



Рис. 6. Ботулизм, тяжелое течение. Наружная и внутренняя офтальмоплегия (полный птоз, мидриаз с отсутствием всех зрачковых реакций, неподвижность глазных яблок).

мерность поражения наружных мышц глаз, а точнее — иннервирующих их нервов, — если даже она незаметна при объективном исследовании (т. е. при отсутствии выраженного стробизма), приводит к появлению диплопии — двоению предметов перед глазами, что иногда беспокоит больного только при взгляде в стороны. Таким образом, кроме диплопии, жалобами больных ботулизмом будут «туман» перед глазами, невозможность чтения мелкого, а в тяжелых случаях и крупного шрифта. Развивающийся одновременно с этим птоз (поражение ветви *p. oculomotorius*) бывает выражен иногда столь резко, что больные вынуждены поднимать веки руками (рис. 5).

При глубоких поражениях описанных нервных структур, что имеет место в тяжелых случаях ботулизма, развивается полная наружная и внутренняя офтальмоплегия: полный птоз, абсолютная неподвижность глазных яблок (которые занимают центральное положение, как при взгляде в бесконечность) и максимальное расширение зрачков с отсутствием всех зрачковых реакций (рис. 6). Чтобы ориентироваться в пространстве, такие больные вынуждены в направлении взгляда поворачивать всю голову при поднятых руками веках. При менее выраженных поражениях птоз может быть неполным, а движения глазных яблок — лишь умеренно ограниченными. Реакции зрачков в относительно легких случаях ботулизма снижаются, но полностью не исчезают. При этом в крайних отведениях возможен нистагм. Одновременно или несколько позже описанных нарушений у больных появляется парез мышц лица, что является следствием поражения ядер п. *facialis* по периферическому типу. Лицо больного с тяжелой формой ботулизма становится амимичным, маскообразным, исчезают носогубные складки, расправляются морщины на лбу. Пациенты не могут оскалить зубы, нахмурить брови, что вместе взятое придает таким больным отрешенный, безучастный вид смертельно уставшего человека. По мере прогрессирования болезни, если клиническая симптоматика развивается относительно медленно и имеется возможность следить за ее динамикой, то патологический процесс как бы «спускается» вниз: следующей жалобой больных являются нарушения глотания и артикуляции. Подобное явление может быть следствием того, что эти двигательные акты не требуют такой быстроты и точности, как, например, движения глазных яблок, ввиду чего клиническая картина поражения обнаруживается лишь при более глубоких и обширных поражениях клеток, иннервирующих мышцы, ответственные за подобного рода движения.

Нарушение акта глотания не является одномоментным. Так, на ранних этапах развития поражения больные начинают жаловаться на ощущение «комка» в горле; затрудняется глотание сухой, твердой пищи, чему в немалой степени способствует и сухость слизистых оболочек ротовой полости. В последующем

больные начинают испытывать затруднения и при глотании полужидкой и жидкой пищи, а в тяжелых случаях — и слюны. Нередко можно встретить больного ботулизмом, у которого слюна стекает из угла рта, так как пациент лишен возможности ее проглотить. Здесь уместно вернуться к вопросу о нарушениях саливации, а конкретно — к понятию истинной и ложной гиперсаливации. Причины возникновения первой, которую мы наблюдали у 2 пациентов, не совсем ясны. В то же время, даже при резком уменьшении выделения слюны, при ботулизме никогда не бывает полной блокады ее секреции, ввиду чего при нарушении глотания слюна может скапливаться во рту, что при осмотре нередко создает ложное впечатление о гиперсаливации.

Важнейшим и крайне неблагоприятным следствием нарушения глотания является попадание жидкости в трахею, клинически проявляющееся поперхиванием или кашлем при попытке проглотить даже небольшую порцию воды или слюну и возникающее в результате пареза мышц глотки и надгортанника. При попадании воды в трахею, если еще не поражены (или поражены в малой степени) дыхательные мышцы, возникает кашель, причем вытолкнутая из трахеи жидкость ввиду пареза мышц мягкого неба закономерно попадает в носовую полость и либо выливается через нос, либо при последующем вводе вновь проникает в дыхательные пути, после чего повторяется все сначала. Немедленным результатом такого состояния может явиться рефлекторная остановка дыхания со всеми вытекающими отсюда последствиями. В том случае, если одновременно поражены и дыхательные мышцы, кашлевой толчок окажется неэффективным и вода (или слюна) беспрепятственно проникнет в легкие: развивающаяся вслед за этим аспирационная пневмония ухудшает течение и прогноз заболевания.

С нарушениями акта глотания тесно переплетается изменение фонации и артикуляции, что в первую очередь связано с парезом мягкого неба и сухостью слизистых оболочек ротовой полости. На первых этапах болезни обращает на себя внимание носовая («гнузавый») и хриплый голос пациентов. В последующем, по мере прогрессирования процесса, присое-

диняется дизартрия (вследствие пареза мышц языка) и все более изменяется тембр голоса, что связано с развивающимся парезом голосовых связок. При глубоких поражениях указанных структур имеют место анартрия и афония: речь больного становится невнятной, шепотной, что нередко полностью лишает врача возможности собрать анамнестические данные.

При объективном исследовании характерно ограничение движений языка (больной не может высунуть его за край зубов), неподвижность и нависание мягкого неба на корень языка, снижение или полное отсутствие глоточного (рвотного) рефлекса. При осмотре ЛОР-органов выявляется расширение голосовой щели, а в тяжелых случаях голосовые связки занимают так называемое «трупное» положение.

Дальнейшее «понижение» уровня поражений, т. е. вовлечение в процесс больших мотонейронов шейных и грудных отделов спинного мозга, приводит к появлению парезов и параличей скелетных мышц, причем степень утраты функций в классических случаях убывает по направлению к периферии: мышцы туловища поражаются сильнее, чем мышцы конечностей. При этом самым неблагоприятным проявлением ботулизма является парез дыхательных мышц — межреберных мышц и диафрагмы, что приводит к развитию ОДН, клиническая картина которой будет рассмотрена отдельно. Однако в редких случаях возможно преимущественное поражение дистальных мышечных групп — больные в таких случаях не могут держать голову, надолго теряют способность ходить и самостоятельно питаться не столько из-за нарушений глотания, сколько из-за невозможности удержать в руках столовые приборы.

Детальный осмотр больного в совокупности с обнаруженными неврологическими нарушениями подтверждает диагноз ботулизма, однако все находимые отклонения от нормы не являются патогномоничными для ботулизма. Так, при исследовании органов дыхания обращают на себя внимание уменьшение экскурсий грудной клетки, учащение дыхания и его поверхностный характер. Эффективность кашлевого толчка снижается, вследствие чего эвакуация мокроты нарушается, что в какой-то мере объясняет как высокую частоту пневмоний у больных ботулизмом, так и

аускультативно выявляемые уже на первых этапах болезни участки жесткого и ослабленного дыхания.

Для сердечно-сосудистой системы характерными при среднетяжелом и тяжелом течении ботулизма следует считать тахикардию и глухость сердечных тонов, в то время как при легкой форме болезни отклонений от нормы не обнаруживается. Довольно частой находкой являются миокардиты, особенно на 10—15-й день болезни. Однако происхождение их остается не совсем ясным. Возможно, что они обусловлены основным заболеванием или же природа их ятрогенная и возникновение их связано с массивной медикаментозной (сывороточной) терапией. Артериальное давление имеет некоторую тенденцию к повышению, в основном за счет диастолического компонента, однако может и снижаться, что характерно для тяжелых форм болезни.

При исследовании органов брюшной полости обращает на себя внимание вздутие живота, в тяжелых случаях выраженное значительно. Больных беспокоит запор, газы отходят плохо. При пальпации живота характерные изменения не выявляются, однако возможна незначительная болезненность по всему животу с преимущественной локализацией в надчревной области, что, однако, наблюдается, как правило, только на ранних этапах болезни. Аускультативно определяется ослабление перистальтических шумов, которое в тяжелых случаях может достигать степени «гробовой тишины». В желудке нередко обнаруживается застойное содержимое, ввиду чего у подобного контингента больных появляется необходимость введения постоянного назогастрального зонда.

В органах мочевыделительной системы нарушений, как правило, не выявляется. Однако мы наблюдали 5 пациентов с тяжелым течением ботулизма, из которых у 3 в период наибольшего разгара заболевания имела место задержка мочи, а у 2 — ее недержание. Кроме того, нередко присоединяющиеся вторичные микробные осложнения (цистит, пиелонефрит), как и пневмонии, также могут усугублять тяжесть процесса.

По-разному оценивая и трактуя неврологические и соматические изменения при ботулизме, клиницисты единодушно «обходят молчанием» возможность

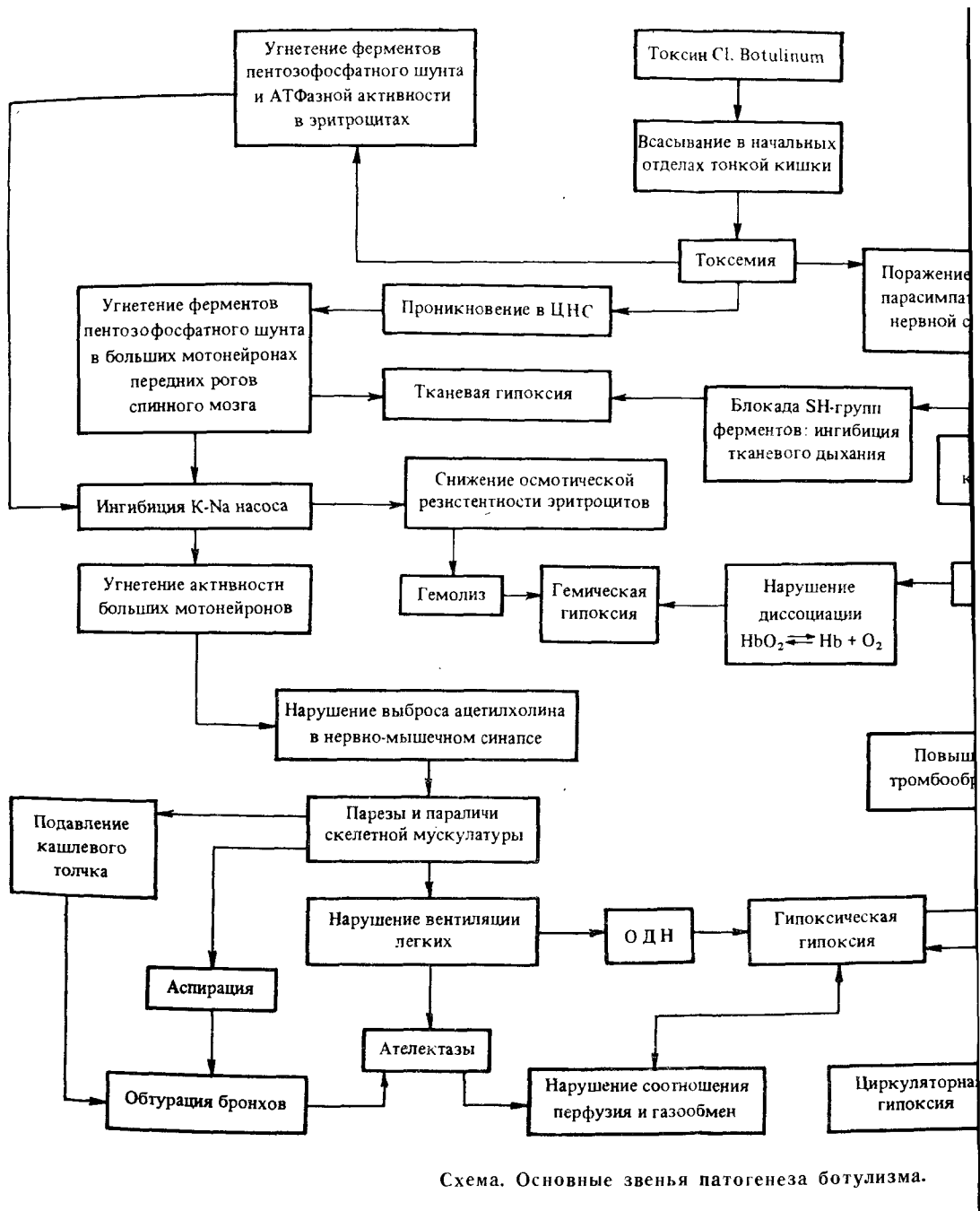


Схема. Основные звенья патогенеза ботулизма.

развития психических нарушений при данном заболевании. В доступной нам отечественной и зарубежной литературе, посвященной как вопросам клиники данного заболевания, так и психическим болезням [Ушаков Г. К., 1973; Gruhle H. et al., 1967], мы ни разу не встретили упоминания о возможности интоксикационного психоза при ботулизме. Напротив, ряд авторов [Шувалова Е. П., 1976; Покровский В. И., 1977; Михайлов В. В., 1980; Botulism..., 1979] указывают на отсутствие психических нарушений при ботулизме как на один из важнейших дифференциально-диагностических признаков.

Наши наблюдения показали, что психические нарушения при ботулизме не только возможны, но и не являются казуистической редкостью. Так, за период 1979—1980 гг. мы наблюдали 4 пациентов, течение болезни у которых осложнилось более или менее выраженным расстройством психики, вплоть до развития типичного делириозного состояния.

Среди пациентов было 3 женщины и 1 мужчина (возраст — от 23 до 38 лет). До заболевания все больные были психически и соматически здоровы, ни один из них не имел каких-либо отклонений от нормы в психической сфере и не состоял на учете у психиатра. Наличие психических заболеваний у родственников все больные категорически отрицали.

У всех 4 больных заболевание было связано с употреблением грибов домашнего консервирования. Лабораторное подтверждение получено у 2 из них (в крови и пищевых продуктах обнаружен токсин типа В). Инкубационный период колебался от 16 до 26 ч, начало заболевания острое: у 3 пациентов первыми симптомами были тошнота, рвота, жидкий стул, у 1 — болезнь началась с комплекса гастроинтестинальных и неврологических расстройств.

Больные поступали в стационар на 1-е и один из них на 4-е сутки от начала заболевания. При поступлении состояние 3 пациентов было расценено как тяжелое и у 1 — как средней тяжести с последующим утяжелением в приемном отделении.

Клиническую картину у всех описываемых пациентов можно охарактеризовать как классическую: наблюдались слабость, сухость слизистых оболочек ротовой полости, нарушение глотания твердой и



жидкой пищи, дис- и афония, диз- и анартрия, парез мягкого неба с отсутствием или резким снижением глоточного рефлекса, парез лицевого нерва по периферическому типу, птоз, мидриаз, вялость или отсутствие всех зрачковых реакций и ограничение подвижности глазных яблок в стороны, вплоть до полной наружной и внутренней офтальмоплегии — все эти симптомы имели максимальную или близкую к таковой степень выраженности. У 3 пациентов были признаки ОДН: чувство нехватки воздуха, тахипноэ, акроцианоз, тахикардия. По тяжести состояния все 4 больных нуждались в интенсивной (реанимационной) терапии, в связи с чем в первые же часы пребывания в стационаре был осуществлен их перевод в отделение гипербарической оксигенации (ГБО), где начаты сеансы ГБО при давлении кислорода в пределах 147,2—176,6 кПа и длительности экспозиции в пределах 45—60 мин с частотой до 3 в сутки<sup>1</sup>. Проводилась массивная дезинтоксикационная и сывороточная терапия (дозы сыворотки до 120 тыс. МЕ типов А и Е и до 60 тыс. МЕ типа В в сутки). Выраженная ОДН у больного мужчины вынудила нас на 2-е сутки лечения начать ИВЛ, которая длилась 22 дня, а у одной пациентки — периодически прибегать к вспомогательной ИВЛ.

На фоне проводимой терапии состояние 3 больных к моменту развития психических нарушений имело тенденцию к улучшению — уменьшились неврологические расстройства, редуцировались или сошли на нет признаки ОДН, улучшилось общее самочувствие. Так, 1 больная к этому времени была переведена в общее отделение в среднетяжелом состоянии, а у больного с ИВЛ имели место периоды спонтанного дыхания (до 1—2 ч в сутки). И только лишь у 1 пациента психоз развился на высоте основного процесса. Психические нарушения у 2 из 4 описываемых больных проявились остро на 2-й (3-й день болезни) и на 5-й (6-й день болезни) день пребывания в стационаре. У 2 остальных пациентов развитию психоза предшествовал период апатичности, заторможенности, который длился 24 и 48 ч соответственно. Развернутая картина психоза имела место

<sup>1</sup> Подробнее о методике ГБО см. в гл. 7.

на 4-й день лечения (5-й день болезни) и на 12-й день (16-й день болезни, 11-й день ИВЛ). На описываемый момент только у больного, находящегося на ИВЛ, имело место соматическое осложнение основного заболевания — правосторонняя нижнедолевая пневмония. Каких-либо существенных отклонений от нормы в газовом составе крови ( $P_{O_2}$  равно 9,8—10,9 кПа;  $P_{CO_2}$  равно 2,9—5,3 кПа) и в структуре кислотно-основного состояния (КОС) (рН равно 7,39—7,50) у больных ни до, ни во время психоза не наблюдалось. Таким образом, метаболические нарушения и гипоксия как причина развития психозов исключаются.

Клиническая картина психических нарушений состояла у 3 больных из галлюцинаторно-параноидного синдрома, а у 1 — могла быть расценена как делириозное помрачение сознания. Все пациенты бредили и галлюцинировали в большей или меньшей степени, причем у 1 из них галлюцинации носили зрительный, вербальный и тактильный характер одновременно, что сопровождалось психомоторным возбуждением. Бред имел различные окраски, но в целом носил аффективный характер. Преобладал ипохондрический, нигилистический характер высказываний (депрессивный бред). За исключением 1 больной, о которой будет сказано отдельно, все остальные пациенты оставались спокойными, психомоторного возбуждения не было, галлюцинации не носили устрашающего характера. У больной с делирием выяснить характер последних не представилось возможным, так как по выходе из данного состояния имела место амнезия всего делириозного периода. Однако отсутствие возбуждения даже на высоте делирия, мимика и характер высказываний говорили о депрессивном и аффективном характере переживаний.

Терапия больных с инфекционными психозами проводилась без перевода пациентов в психосоматическое отделение. По согласованию с психиатром к лечению добавлялись большие и малые транквилизаторы (аминазин, седуксен) в обычных разовых и курсовых дозах.

Описанные выше психические нарушения при галлюцинаторно-параноидном синдроме длились 1—5 дней, делириозное состояние — 7 дней. Обратное

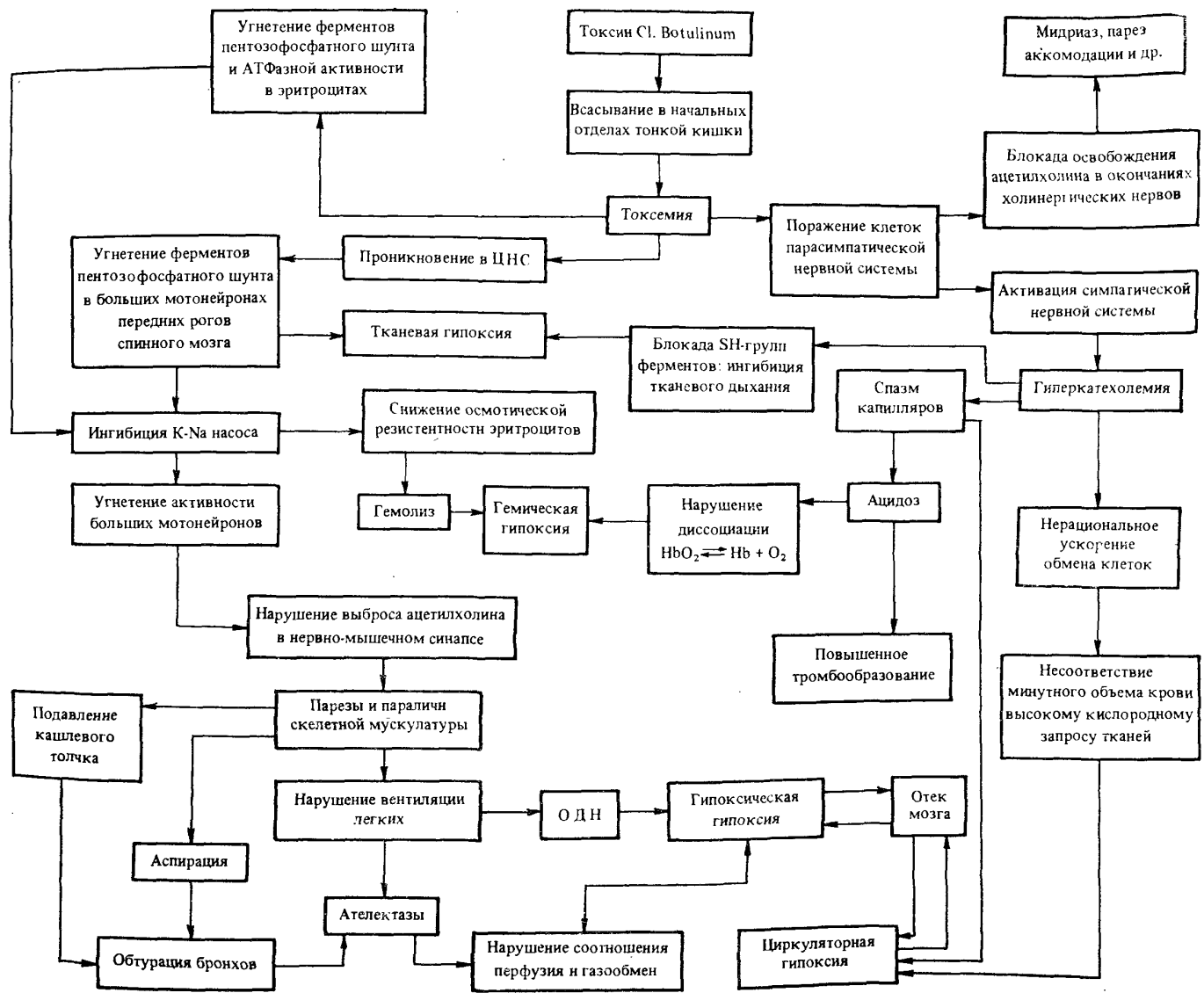


Схема. Основные звенья патогенеза ботулизма.

1

развитие их было быстрым, хотя в течение 1—5 дней имели место гипотимия, астенизированность, лабильность настроения. Длительных остаточных явлений не наблюдалось.

Все наши пациенты поправились и были выписаны в удовлетворительном состоянии на 26—39-е сутки пребывания в стационаре.

Приводим описание одного наблюдения.

Больная М., 32 лет, поступила в приемное отделение в 1-е сутки болезни с жалобами на чувство нехватки воздуха, слабость, сухость во рту, головокружение, нарушение акта глотания твердой и жидкой пищи, снижение остроты зрения, диплопию.

Заболела остро через 20 ч после употребления в пищу грибов собственного консервирования: появились слабость, тошнота, сухость во рту, нарушение зрения. Врачом поликлиники поставлен диагноз «гипертонический криз», назначено соответствующее лечение, выдан больничный лист. Состояние прогрессивно ухудшалось, появились затруднения при глотании, чувство нехватки воздуха. Госпитализирована машиной «скорой помощи» с подозрением на ботулизм.

При поступлении общее состояние оценено как средней тяжести, клинические признаки ОДН отсутствовали. Однако тяжесть состояния продолжала нарастать: больная стала вялой, адинамичной, появился легкий цианоз губ. Частота дыхания — 20 в 1 мин; в легких дыхание ослабленное; в нижних отделах правого легкого умеренное количество мелкопузырчатых хрипов. Сердечные тоны глухие, пульс 82 удара в 1 мин; АД 16,0/10,7 кПа (120/80 мм рт. ст.). Полный птоз, наружная и внутренняя офтальмоплегия. Мягкое небо свисает, глоточный рефлекс резко снижен. Афония, анартрия, афагия. Больная была переведена в отделение ГБО. Пунктирована *v. subclavia dextra*, для питания в желудок введен зонд. Получала левомицетина сукцинат натрия по 1 г 3 раза в сутки в/м, противоботулиническую сыворотку в дозах 30 тыс. МЕ типа А и Е и 15 тыс. — типа В 3 раза в сутки в/м; проводилась массивная дезинтоксикационная терапия (до 3800 мл/сут). Первый сеанс ГБО (147 кПа — 60 мин) и второй (196 кПа — 60 мин) проведены без выраженного эффекта.

На 3—4-й день болезни (2—3-й день стационарного лечения) состояние больной оставалось тяжелым, однако появилась некоторая положительная динамика: уменьшился птоз, появились слабые движения глазных яблок. Левомицетина сукцинат натрия и противоботулиническую сыворотку вводили в тех же дозах, продолжали массивную дезинтоксикационную терапию. По зонду из желудка отсасывалось большое количество застойного содержимого (до 1000 мл в сутки). Проведены 3-й, 4-й и 5-й сеансы ГБО (186 кПа — 60 мин; 177 кПа — 60 мин; 196 кПа — 60 мин соответственно). В связи с выделением из грибов токсина типа В продолжалось (к концу 3-го дня лечения) введение только противоботулинической сыворотки типа В в тех же дозах.

5-й день болезни: выраженная положительная динамика — больная начала глотать воду, исчезла диплопия, уменьшился птоз. В легких — непостоянные единичные влажные хрипы (при рентге-

нографии грудной клетки патологических изменений не выявлено). Введение левомецетина сукцината натрия и противоботулинической сыворотки продолжается. За сутки выпила 200 мл жидкости.

6-й день болезни: продолжается динамика в течении процесса. Птоз продолжает уменьшаться, глотание восстанавливается. Медикаментозное лечение в тех же дозах. В состоянии средней тяжести переводится в общее отделение. В 21 ч больная стала сонлива, появились вербальные галлюцинации («куда-то зовут, окликают по имени»). Назначен седуксен 0,5 % 2 мл в/м. 22 ч: продолжает галлюцинировать. Ориентирована. На вопросы отвечает правильно. Утверждает, что «в окно видит пьяного мужа, за которого ей стыдно». К лечению добавлен аминазин (2,5 % 1 мл в/м). 23 ч 25 мин: ориентация нарушена, на вопросы иногда отвечает неправильно, плачет, чего-то боится. На лице — выражение страха, периодически — двигательное возбуждение. АД 17,3/11,3 кПа (130/85 мм рт. ст.), пульс до 100 уд/мин.

7-й день болезни: ночь спала плохо, «разговаривала с мужем». Двигательного возбуждения нет. Состояние средней тяжести, неврологическая симптоматика продолжает регрессировать. Пульс 80 уд/мин, АД 16,7/11,3 кПа (125/85 мм рт. ст.). К утру галлюциноза нет, спокойна, ориентирована. Понимает, что вчера ей «что-то казалось», но «сегодня этого нет». Введение противоботулинической сыворотки прекращено, продолжается дезинтоксикационная терапия. Седуксен 0,5 % по 2 мл 3 раза в сутки в/м. Общий анализ крови: Нб 135 г/л; л.  $6,2 \cdot 10^9$ /л; э. 1 %; п. 11 % с. 64 %; лимф. 8 %; мон. 16 %; СОЭ 8 мм/ч.

В последующем состояние больной стало быстро улучшаться, но в течение суток была сонлива, психически быстро истощаема. Выписана на 29-й день пребывания в клинике в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, изложенные наблюдения позволяют сделать вывод, что при ботулизме развитие интоксикационных психозов, обусловленных именно основным процессом, вполне возможно, и утверждение об отсутствии таковых при данном заболевании не может служить надежным дифференциально-диагностическим критерием.

Подготовленность врача-инфекциониста ко встрече с больным ботулизмом в значительной мере определяется его знакомством с клинической картиной ОДН, ибо именно ОДН является основной причиной летальных исходов при ботулизме<sup>1</sup>. Возможность развития ОДН у больных ботулизмом обуславлива-

<sup>1</sup> Ввиду того, что пассивное наблюдение за развитием ОДН недопустимо, так как данное состояние требует немедленного начала интенсивных или реанимационных мероприятий, некоторые особенности клинической картины ОДН будут рассмотрены также в гл. 7.

ется, кроме уже упоминавшегося пареза дыхательных мышц, еще целым рядом причин. Так, у данного контингента больных возможно нарушение проходимости дыхательных путей вследствие расстройства механизма кашля из-за пареза брюшных мышц и нарушения изоляции дыхательных путей от ротовой части до глотки (парез мягкого неба и надгортаника), что усугубляется нарушениями акта глотания и реальной возможностью затекания слюны в дыхательные пути, а в ряде случаев и аспирацией желудочного содержимого при рвоте. Здесь следует отметить, что аспирационная пневмония встречается у большинства больных тяжелыми формами ботулизма, но сама по себе редко является причиной возникновения ОДН. Кроме того, у ряда больных ботулизмом на фоне пареза желудочно-кишечного тракта наблюдается высокое стояние диафрагмы, еще более нарушающее функцию внешнего дыхания.

Особенностью ОДН при ботулизме является некоторая непредсказуемость ее возникновения — если яркая выраженность неврологической симптоматики заставляет ожидать и закономерного развития ОДН, то в некоторых случаях дыхательная недостаточность может внезапно возникнуть у больного, общее состояние которого по всем остальным параметрам (т. е. по степени выраженности прочих неврологических проявлений болезни — глазодвигательным расстройствам, утрате функций глотания и др.) могло бы быть оценено как состояние средней тяжести. Правда, такие ситуации складываются редко и, как правило, связаны с различными внешними воздействиями — введением зонда, промыванием желудка и др.

ОДН при ботулизме может развиваться как постепенно, в течение нескольких часов, так и остро, когда в течение нескольких минут (а то и секунд) адекватное спонтанное дыхание угасает, сменяясь апноэ.

При медленном развитии ОДН процесс проходит ряд закономерных стадий. Первым признаком ОДН являются жалобы больного на чувство нехватки воздуха, ощущение затруднения при дыхании. Больной имеет характерный «испуганный» вид, суетлив, ищет наиболее удобную позу для включения в работу вспомогательных дыхательных мышц. По мере нара-

стания неадекватности спонтанного дыхания у пациента появляются признаки гиперкапнии, что клинически проявляется гиперемией кожных покровов и их повышенной влажностью и сальностью. В этот период у больных возможно развитие гиперкапнического возбуждения и судорог.

Тахипноэ — обязательный компонент ОДН; частота дыхательных движений может достигать 30—35 в 1 мин и более, само дыхание становится поверхностным. Такая работа дыхательных мышц «съедает» большую часть поступающего в организм кислорода, следствием чего является появление цианоза. Сначала он выявляется только в виде акроцианоза и цианоза губ, а далее распространяется на все тело. Однако худые, астенизированные, анемичные пациенты могут скончаться от ОДН при явлениях лишь бледности, без развития цианоза.

Тахикардия, как и тахипноэ, — обязательный компонент ОДН, однако в далеко зашедших случаях она сменяется брадикардией, за которой закономерно следуют экстрасистолия и фибрилляция сердца. Артериальное давление сначала имеет тенденцию к повышению, а в терминальных стадиях прогрессивно снижается.

Зрачки на ранних этапах ОДН сужены, но в последующем начинают расширяться. Однако этот симптом при ботулизме не имеет особенной диагностической ценности, так как мидриаз уже сам по себе является почти обязательным компонентом ботулизма.

При исследовании газового состава крови по мере нарастания выраженности ОДН выявляются прогрессирующие гипоксемия ( $P_{CO_2} < 9,31$  кПа) и гипокапния ( $P_{ACO_2} < 4,7$  кПа), сменяющиеся впоследствии гиперкапнией ( $P_{ACO_2} > 6,0$  кПа).

При отсутствии соответствующей терапии сознание больного постепенно угасает. Период двигательного (гиперкапнического) возбуждения сменяется расслаблением всех мышечных групп, дыхательные движения прекращаются. У худых людей еще некоторое время в надчревной области можно отметить судорожное сокращение диафрагмы, однако через 1—3 мин замирают и они. Если к этому моменту не будут начаты соответствующие лечебные мероприя-

тия, то происходит прекращение сердечной деятельности.

При появлении предвестников ОДН (жалобы на нехватку воздуха, например) больных сразу следует отнести к контингенту нуждающихся в интенсивной терапии — пациенты с ОДН подлежат немедленному переводу в реанимационное отделение.

После того, как клинические проявления болезни достигнут своего апогея, практически немедленно начинается процесс выздоровления, хотя в тяжелых случаях на этом этапе может иметь место кратковременная (не более 2—4 сут) стабилизация симптоматики. Выздоровление при ботулизме носит медленный, но постоянный характер: с каждым днем больные чувствуют себя лучше и лучше, постепенно восстанавливаются акты глотания, фонации и артикуляции, улучшается зрение, уменьшается слабость. Однако порядок и динамика исчезновения симптоматики в каждом конкретном случае сугубо индивидуальны и не поддаются какой-либо систематизации, хотя, естественно, чем более глубоки неврологические проявления, тем больше времени требуется и для их обратного развития.

Закономерным фактом можно считать и более длительное персистирование той неврологической симптоматики, которая является следствием поражения более высокоорганизованных нервных структур. Так, нарушения движений глазных яблок держатся дольше, чем затруднения при глотании. С другой стороны, степень выраженности симптоматики не может служить надежным критерием прогнозирования сроков ее исчезновения — у различных пациентов одинаково выраженные симптомы могут подвергаться обратному развитию с разницей в сроках до 7—10 дней и более, причем скорость нарастания выраженности неврологических проявлений не предопределяет динамики ее обратного развития. В среднем же в неосложненных случаях ботулизма полное исчезновение всей симптоматики наступает на 10—12-е сутки от начала заболевания при легком течении, на 15—20-е — при среднетяжелом и на 25—35-е — при тяжелом<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Сроки восстановления адекватного спонтанного дыхания у больных с ОДН рассмотрены в гл. 7.



Мы сознательно не указываем время пребывания больных в стационаре (койко-день), так как этот показатель недостаточно информативен: на него оказывают влияние сроки госпитализации, наличие осложнений, сопутствующие заболевания и др. Вообще ботулизм представляет собой заболевание, при котором предсказать тяжесть, исходы и сроки госпитализации крайне затруднительно. Так, бурное манифестирование симптоматики при коротком инкубационном периоде может внезапно в своем развитии остановиться на той степени выраженности, которая соответствует среднетяжелому течению процесса, в то время как длительный инкубационный период, постепенное начало болезни и медленный темп нарастания патологической симптоматики ни в коей мере не гарантируют больному благоприятное течение процесса в последующем.

Единственным положительным моментом, который скрашивает мрачную клиническую картину ботулизма, является возможность полного выздоровления (естественно, при соответствующих терапевтических мероприятиях) даже в крайне тяжелых случаях ботулизма: каких бы то ни было стойких остаточных явлений после перенесенного заболевания не остается. Правда, больных могут длительно (до 6 мес) беспокоить легкая слабость, быстрая утомляемость, склонность к запорам. В этот восстановительный период у мужчин иногда наблюдается обратимое снижение потенции. На рис. 7, а, б, в, показана динамика обратного развития такого проявления ботулиннической интоксикации, как офтальмоплегия.

Осложнениям ботулизма в специальной литературе не уделяется достаточного внимания, поэтому этот вопрос нуждается в некотором уточнении. Прежде всего к осложнениям по неизвестной причине иногда относят ОДН, хотя она является закономерным, патогенетически обусловленным этапом развития ботулиннической интоксикации. В то же время основные осложнения при ботулизме неспецифичны и условно могут быть разделены на 2 категории, или группы, границы между которыми достаточно условны.

К 1-й группе относятся различные вторичные микробные осложнения, которые нередко сопровождают не только тяжелые, но даже и легкие формы болез-



Рис. 7. Ботулизм, тяжелое течение. Динамика обратного развития офтальмоплегии: постепенное уменьшение выраженности птоза и мидриаза. Фотографии сделаны с интервалом в 36 ч (а, б, в).

ни. На первом месте среди них как по частоте возникновения, так и по влиянию на исходы основного процесса стоят пневмонии. Причины появления этого грозного осложнения у больных ботулизмом вполне ясны и обусловлены сочетанием целого ряда неблагоприятных причин, среди которых следует отметить:

1) снижение иммунитета на фоне ботулинической интоксикации [Пивень И. Н., 1972];

2) возможность аспирации слюны, рвотных масс или пищи за счет парезов и параличей мышц глотки, надгортанника и языка;

3) склонность к ателектазированию легких вследствие парезов дыхательных мышц, подавления кашлевого толчка и аспираций.

Возможно сочетание пневмоний с бронхитами, ларингитами, фарингитами. Несколько реже встречаются осложнения мочевыделительной системы (циститы, пиелиты, пиелонефриты). Кроме того, ботулиническая интоксикация способствует активизации любых хронических воспалительных процессов, особенно женских половых органов.

2-ю группу составляют ятрогенные осложнения. К ним относятся все случаи лекарственной аллергии и в первую очередь сывороточная болезнь, дисбактериозы на фоне длительного применения антибактериальных средств, постинъекционные абсцессы, нагноения трахеостомических ран, циститы, пиелонефриты (как результат катетеризации мочевого пузыря), пролежни и другие, что также существенно утяжеляет общее состояние пациентов и влияет на исходы основного процесса. Так, проявление дисбактериоза нередко способствует активизации условно-патогенной флоры (особенно стафилококковой), вплоть до развития септического состояния.

Единственным более или менее специфическим осложнением ботулизма, которое не связано ни с присоединением вторичной инфекции, ни с терапевтическими мероприятиями, можно считать так называемый «ботулинический миозит». Он развивается почти у половины больных тяжелыми формами ботулизма в период реконвалесценции, т. е. на 2—3-й неделе болезни. У пациентов появляются сильные боли в мышцах (особенно в икроножных), усиливающиеся при пальпации и ходьбе. По своему течению клини-

ческая картина данного осложнения напоминает банальный миозит и при соответствующем лечении (аналогичном лечению последнего) разрешается в течение 7—10 дней. Причины возникновения «ботулинического миозита» не совсем ясны — в доступной литературе убедительного объяснения этого феномена мы не встретили.

В литературе встречается упоминание о так называемой «сердечной» смерти при ботулизме, т. е. о случаях, когда летальный исход был обусловлен не ОДН, а внезапной остановкой сердечной деятельности, однако среди наших наблюдений таких случаев не встретилось. С другой стороны, мы неоднократно наблюдали развитие сердечной недостаточности у больных тяжелыми формами ботулизма в сочетании с массивными пневмониями, но в этом случае генез данного нарушения совершенно очевиден: в условиях ботулинической интоксикации дополнительные нагрузки на миокард, уже находящийся в крайне неблагоприятных условиях (ацидоз, гипоксия, гиперкатахоламинемия и др.), могут оказаться фатальными. Таким образом, сердечную недостаточность у данного контингента больных можно рассматривать как осложнение осложнения (пневмонии), а не как изолированное, специфическое осложнение ботулизма.

Заканчивая раздел, посвященный клинической картине пищевого ботулизма, следует остановиться на вопросе ее зависимости от типа ботулинического токсина. Единственным правомерным ответом может служить утверждение об отсутствии достоверных критериев, позволяющих клинически дифференцировать различные по типу токсина виды ботулинической интоксикации, что вытекает из абсолютно одинакового строения истинного нейротоксина, являющегося «действующим началом» токсинов всех типов *Gl. botulinum*. Американские авторы [Botulism., 1979] делают осторожное замечание, что на ранних этапах ботулизма типа Е более выражены, чем при всех остальных типах, гастроинтестинальные расстройства, однако приводимая в том же издании таблица (табл. 6) свидетельствует об отсутствии статистически достоверного подтверждения этого мнения, во всяком случае для типов В и F. Единственно, в чем сходятся мнение всех авторов и с чем мы

Таблица 6

**Зависимость частоты наблюдения симптомов ботулизма от типа токсина (1953—1973 гг.)**  
[Botulism..., 1979]

| Симптом                                       | Число больных |           |           |          |               | Итого      |
|---|---------------|-----------|-----------|----------|---------------|------------|
|   | Тип токсина   |           |           |          |               |            |
|   | А             | В         | Е         | F        | Не установлен |            |
| «Туман» перед глазами, диплопия, фотофобия    | 31            | 13        | 9         | 1        | 40            | 94         |
| Дисфагия                                      | 27            | 14        | 3         | —        | 35            | 79         |
| Слабость (общая)                              | 22            | 12        | 4         | —        | 22            | 60         |
| Тошнота и (или) рвота                         | 15            | 13        | 10        | 1        | 19            | 58         |
| Дисфония                                      | 25            | 8         | 5         | —        | 19            | 57         |
| Головокружение                                | 8             | 4         | 5         | —        | 15            | 32         |
| Боли в животе, вздутие                        | 5             | 6         | 3         | —        | 7             | 21         |
| Понос   | 5             | 6         | —         | —        | 5             | 16         |
| Задержка или недержание мочи                  | 2             | 2         | 1         | —        | 2             | 7          |
| Боль в горле                                  | 4             | 2         | 1         | —        | —             | 7          |
| Запор   | —             | 2         | —         | 1        | 3             | 6          |
| Парестезии                                    | 1             | —         | —         | —        | —             | 1          |
| ОДН   | 32            | 7         | 7         | —        | 30            | 76         |
| Парезы, параличи                              | 23            | 9         | 3         | —        | 13            | 48         |
| Глазодвигательные расстройства (включая птоз) | 16            | 9         | 3         | 1        | 17            | 46         |
| Сухость слизистых оболочек                    | 7             | 6         | 2         | —        | 7             | 22         |
| Мидриаз                                       | 3             | 4         | 2         | —        | 8             | 16         |
| Атаксия                                       | 3             | 1         | —         | 1        | 4             | 9          |
| Постуральная гипотония                        | —             | —         | 1         | —        | 2             | 3          |
| Нистагм                                       | 1             | —         | 1         | —        | 1             | 3          |
| Сомноленция                                   | —             | —         | 1         | —        | —             | 1          |
| <b>Всего</b>                                  | <b>97</b>     | <b>46</b> | <b>36</b> | <b>3</b> | <b>90</b>     | <b>272</b> |

полностью согласны,— это факт более тяжелого течения у людей ботулизма типа А, на который приходится максимальное число летальных исходов. Однако тяжелое течение болезни может иметь место и при всех прочих типах ботулинической интоксикации, что сводит на нет дифференциально-диагностическую ценность подобного наблюдения, оставляя за ним лишь безликую роль ретроспективного статистического показателя.

Приводим ряд наиболее характерных клинических примеров легкого, среднетяжелого и тяжелого течения ботулизма.

Больная К., 34 лет, 26.01.79 г. самостоятельно обратилась в приемное инфекционное отделение клиники с жалобами на сухость во рту, легкое затруднение при глотании твердой пищи, вздутие живота, отсутствие самостоятельного стула в течение 2 сут.

Заболела остро ночью 20.01.79 г., когда появились сухость во рту и вздутие живота. В течение последующих суток к этим симптомам присоединилось затруднение при глотании твердой пищи. Осмотрена участковым врачом, однако никаких отклонений от нормы выявлено не было. Хотя самочувствие не улучшалось, больная продолжала работать. Самостоятельно обратилась в городскую больницу им. С. П. Боткина в связи с тем, что 19.01.79 г. в инфекционный корпус была госпитализирована с ботулизмом дочь больной, в крови которой 22.01.79 г. обнаружен токсин типа В. В анамнезе у обеих пациенток имел место эпизод употребления в пищу свиного сала домашнего приготовления 05.01.79 г. и 06.01.79 г.

При поступлении общее состояние больной удовлетворительное. Внутренние органы без выраженных патологических изменений, за исключением умеренного вздутия живота. Мышечный тонус диффузно, но незначительно снижен. Голос охрипший, глотание твердой пищи затруднено. Слизистые оболочки ротовой полости суховатые, язык обложен желтоватым налетом. Движения глазных яблок умеренно ограничены во все стороны, выявлен слабо выраженный мириаза со снижением зрачковых реакций на свет, конвергенцию и аккомодацию.

Лабораторные данные: Нб 104 г/л; л.  $3,6 \cdot 10^9$ /л; э. 3 %; п. 1 %; с. 58 %; лимф. 31 %; мон. 7 %; СОЭ 15 мм/ч; протромбиновый индекс 81 %; сахар крови 3,39 ммоль/л; диастаза мочи 64 ед. Общий анализ мочи — без патологических изменений.

Больной однократно введено внутримышечно 10 тыс. МЕ противоботулинической сыворотки типа В, назначена общеукрепляющая и десенсибилизирующая терапия (подробнее о лечении см. гл. 7).

Начиная со вторых суток от момента госпитализации выраженность клинической симптоматики пошла на убыль, и 02.02.79 г. больная была выписана домой без каких-либо остаточных явлений с диагнозом «ботулизм, тип В, легкое течение». Всего провела в стационаре 7 койко-дней.

Больная Р., 44 лет, была доставлена в инфекционное приемное отделение клиники 25.06.80 г. из больницы г. Ступино (Московская область) с диагнозом «ботулизм».

Заболела остро 23.06.80 г. в 19 ч, через 21 ч после употребления в пищу консервированных грибов собственного приготовления. Появились тошнота, боли в животе и его вздутие. К утру следующего дня пациентка отметила сухость во рту, двоение и «расплывчатость» предметов перед глазами; появились и стали нарастать слабость, головокружение, шаткость походки. В 12 ч 24.06.80 г. больную госпитализировали в больницу г. Ступино, где был диагностирован ботулизм; в 13 ч больной введена противоботулиническая сыворотка (по 10 тыс. МЕ типа А и Е и 5 тыс. МЕ типа В) и начата соответствующая патогенетическая терапия. Однако состояние и самочувствие пациентки продолжали прогрессивно ухудшаться: к утру 25.06.80 г. больная стала жаловаться на затруднения при глотании как твердой, так и жидкой пищи;

голос охрип и приобрел выраженный носовой оттенок. В связи с нарастанием тяжести заболевания и реальной угрозой развития ОДН пациентка переведена в московскую клинику.

При осмотре в инфекционном приемном отделении предъявляла жалобы на резкую слабость, тяжесть в надчревной области, затруднения при глотании жидкой и твердой пищи, изменение тембра голоса, сухость во рту, туман и двоение предметов перед глазами.

Общее состояние на момент поступления оценивалось как средней тяжести. В полиом сознании, активна. Лицо умеренно гиперемировано. В легких дыхание жестковатое, рассеянные сухие хрипы. Частота дыхательных движений (ЧДД)—20 в 1 мин. Границы относительной сердечной тупости несколько расширены влево (в анамнезе — гипертоническая болезнь II стадии). Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 84 в 1 мин, АД 21,3/10,7 кПа (160/80 мм рт. ст.). Язык сухой, обложен коричневым налетом. Живот не вздут, мягкий, при пальпации чувствительный в надчревной области. Лицо амимично, носогубные складки сглажены, выраженный равномерный птоз. Движения глазных яблок ограничены во все стороны, мидриаз умеренный, все зрачковые реакции снижены. Имели место дисфония, дизартрия. При глотании воды — поперхивание. Мягкое небо вялоподвижно, глоточный рефлекс снижен. Диффузная мышечная гипотония.

Лабораторные показатели: Hb 107 г/л; л.  $6,2 \cdot 10^9$ /л; э. 1 %; п. 10 %; с. 71 %; лимф. 12 %; мон. 6 %; СОЭ 38 мм/ч; калий 2,3 мкмоль/л; натрий 134 мкмоль/л; хлор 106 мкмоль/л; билирубин прямой 0, непрямой — 6,8 мкмоль/л; холестерин 5,2 ммоль/л; тимоловая проба 4 ед.; сулемовая проба 2 мл; АСТ 2,46 ммоль/(ч-л), АЛТ 3,9 ммоль/(ч-л), сывороточное железо 6,1 мкмоль/л. Анализ мочи без патологических изменений.

Больной начато проведение соответствующих терапевтических мероприятий, включающих в себя введение поливалентной противоботулинической сыворотки и антибактериальных препаратов, сеансы ГБО, введение дезинтоксикационных растворов, что позволило быстро стабилизировать тяжесть процесса. 27.06.80 г. (на 2-е сутки пребывания в клинике) больная отметила улучшение самочувствия, уменьшилась выраженность неврологической симптоматики. Пациентка стала свободно глотать жидкость, уменьшилась сухость во рту, повысилась острота зрения, расширилась амплитуда движений глазных яблок, оживились зрачковые реакции, стало более подвижным мягкое небо. К 29.06.80 г. больная стала глотать твердую пищу, запивая ее водой, однако читать еще не могла. Положительная динамика в течении процесса сохранялась до 07.07.80 г. (15-й день болезни). К этому периоду больная стала свободно глотать твердую сухую пищу (хотя еще сохранялась легкая сухость во рту и охриплость голоса) и уже могла с некоторыми затруднениями читать мелкий шрифт. Однако пациентку продолжала беспокоить мышечная слабость, самостоятельный стул еще отсутствовал, в связи с чем больной ежедневно проводились очистительные клизмы. 08.07.80 г. (на 13-е сутки пребывания в стационаре) на коже туловища и конечностей появилась обильная сливная пятнисто-папулезная сыпь, сопровождавшаяся мучительным зудом, к чему на следующий день присоединились ноющие боли во всех крупных суставах. Описанный симптомокомплекс дал основание диагностировать у больной сывороточную

болезнь. Немедленно начата десенсибилизирующая терапия позволила в течение недели полностью ликвидировать все проявления данной разновидности лекарственной болезни, однако полное исчезновение симптомов ботулизма наступило только спустя 4 сут, к 18.07.80 г. За время лечения пациентка получила противоботулиническую сыворотку по 90 тыс. МЕ типа А и Е и 45 тыс. МЕ типа В.

Диагноз при выписке: ботулизм, среднетяжелое течение. Сывороточная болезнь. Гипертоническая болезнь II стадии. Всего провела в стационаре 24 койко-дня.

Больная В., 21 года, поступила в инфекционное приемное отделение клинической больницы в 22 ч 01.01.80 г. с жалобами на слабость, сухость во рту, диплопию, «туман» и расплывчатость контуров предметов перед глазами, затрудненное глотание твердой и жидкой пищи, изменение голоса, головную боль, головокружение.

Заболела остро утром 31.12.79 г., через 18 ч после употребления в пищу консервированных грибов домашнего приготовления. Болезнь проявлялась вздутием живота и одномоментным появлением всего описанного симптомокомплекса. Состояние и самочувствие в течение дня продолжали ухудшаться. Была вызвана машина «скорой помощи» и с диагнозом «ботулизм» пациентка госпитализирована.

Заболевание носило групповой характер.

01.01.80 г. в больницу с диагнозом «ботулизм» была госпитализирована больная К., 36 лет, 31.12.79 г. употреблявшая в пищу те же грибы.

При поступлении общее состояние больной оценивалось как состояние средней тяжести. Контактна, активна. Лицо умеренно гиперемировано. В легких без патологических изменений, ЧДД — 18—20 в 1 мин. Сердечные тоны приглушены, ЧСС — 90 в 1 мин. Язык суховат, обложен бело-желтым налетом. Живот не вздут, мягкий, безболезненный. Стул был вечером 31.12.79 г. Из неврологических симптомов обращали на себя внимание равносторонний полуптоз, ограничение движений глазных яблок во все стороны, умеренно выраженный мидриаз со снижением всех зрачковых реакций. Глотание жидкости несколько затруднено, но поперхивания нет, мягкое небо подвижно. Дизартрия, дисфония.

Лабораторные данные: Нв 111 г/л; л.  $9,0 \cdot 10^9$ /л; п. 5 %; с. 74 %; лимф. 18 %; мон. 3 %; СОЭ 19 мм/ч; билирубин прямой 0, непрямой — 21 мкмоль/л; холестерин 5,2 ммоль/л; мочевины 3 ммоль/л; сулемовая проба 2 мл; тимоловая проба 6 ед.; общий белок 70 г/л; альбумины 58 %; глобулины;  $\alpha_1$  4 %,  $\alpha_2$  8 %,  $\beta$  12 %,  $\gamma$  18 %; сывороточное железо 21,5 мкмоль/л; сахар крови 3,72 ммоль/л; АСТ 1,2 моль/(ч·л), АЛТ 1,38 моль/(ч·л); калий 3,7 мкмоль/л; натрий 135 мкмоль/л. Общий анализ мочи — без патологических изменений, диастаза мочи 8 ед. В сыворотке крови ботулинический токсин не обнаружен.

Первые введения противоботулинической сыворотки (по 20 тыс. МЕ типа А и Е и 10 тыс. МЕ типа В внутримышечно) осуществлены в 1 ч и 7 ч 02.01.80 г.; проводилась соответствующая патогенетическая терапия. Однако состояние больной продолжало ухудшаться и к 10 ч 02.01.80 г. уже оценивалось как тяже-



лое. У пациентки имели место полный птоз, практически полная неподвижность глазных яблок, отсутствие всех зрачковых реакций на фоне максимально выраженного мидриаза. Мягкое небо стало неподвижным, при глотании жидкости больная стала поперхиваться, пропал голос (афония). Несмотря на активную серотерапию (очередная доза сыворотки введена в 15 ч) состояние к 19 ч 30 мин 02.01.80 г. еще более ухудшилось: появилось чувство нехватки воздуха, еще более усилилась тахикардия (110 в 1 мин) и тахипноэ (32 в 1 мин), стало снижаться АД (12/8 кПа — 90/60 мм рт. ст.), в связи с чем встал вопрос о целесообразности перевода больной на ИВЛ (о показаниях к ИВЛ см. гл. 7). Однако адекватные интенсивные терапевтические мероприятия позволили ликвидировать угрозу возникновения ОДН — к 22 ч ЧДД и ЧСС замедлились до 22 и 94 в 1 мин соответственно, чувство нехватки воздуха исчезло, АД стабилизировалось на уровне 13,3/10,7 кПа (100/80 мм рт. ст.).

В течение последующих 2 сут состояние больной оставалось тяжелым (хотя признаков ОДН больше не возникало, неврологические проявления болезни не регрессировали). Ввиду малой эффективности серотерапия прекращена после введения больной за весь курс лечения 120 тыс. МЕ типа А, 60 тыс. МЕ — типа В и 12 тыс. МЕ — типа Е.

Положительная динамика в течении процесса появилась только к 05.01.80 г. (на 5-й день пребывания в стационаре), когда больная стала более активна, восстановилась способность глотать воду, исчезла диплопия. В последующем болезнь быстро регрессировала: 06.01.80 г. стало подвижным мягкое небо; 07.01.80 г. больная уже могла глотать твердую пищу, запивая ее водой; 09.01.80 г. впервые появился самостоятельный стул; 26.01.80 г. движения глазных яблок нормализовались, исчез мидриаз, полностью восстановилось зрение. Однако больную продолжала беспокоить слабость, а 31.01.80 г. появились признаки инфекционно-аллергического миокардита. Терапия была соответствующим образом скорректирована. Далее болезнь протекала вполне благоприятно. 20.02.80 г. больная в удовлетворительном состоянии выписана домой.

Диагноз при выписке: ботулизм, тяжелое течение. Инфекционно-аллергический миокардит.

Всего провела в стационаре 50 койко-дней.

Несомненный интерес представляет заболевание, вызванное *Cl. botulinum* типа С, которое мы [Никифоров В. Н. и др., 1975] наблюдали лишь 1 раз. Здесь же следует отметить, что в доступной отечественной литературе подробного анализа течения ботулизма типа С у людей нам не встретилось.

Больной Т., 57 лет, поступил в больницу 06.09.72 г., на 4-е сутки от начала заболевания. При поступлении жаловался на затрудненное дыхание, нарушение глотания, невнятную речь, сухость во рту.

Заболел утром 03.09.72 г.; вскоре после завтрака появились тошнота, многократная рвота, судороги мышц ног. Во время завтрака ел сало, присланное из Рязанской области 11.08.72 г., пил

чай. Кроме больного, сало никто не ел. В течение всего дня беспокоили слабость, тошнота. В ночь с 03.09.72 г. на 04.09.72 г. появилось затруднение дыхания и глотания, больной с грудом мог выпить несколько глотков воды. Был госпитализирован в терапевтическую больницу с диагнозом «пневмония». Днем 04.09.72 г. в больнице появилось нарушение речи, глотание даже воды стало невозможным — вода затекала в нос. 06.09.72 г. был заподозрен ботулизм, и больного направили в инфекционное отделение многопрофильной клиники. Во время перевозки наблюдалось кратковременное ощущение двоения далеко расположенных предметов.

При поступлении в общее приемное отделение состояние тяжелое. Лицо гиперемировано. Кашель. Глубокий вдох затруднен, со свистом, как при стенозе гортани. Речь невнятная. В легких — единичные сухие хрипы. Тоны сердца приглушены, пульс ритмичный, до 100 уд/мин. Живот умеренно вздут, безболезнен. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Дизурических явлений нет. Мягкое небо незначительно свисает. Слева несколько снижен глоточный рефлекс. В гортани много слизи. Нарушений глазодвигательных нервов нет.

Из приемного отделения больной направлен в неврологическое отделение с диагнозом «нарушение кровообращения в стволе мозга». Состояние продолжало ухудшаться, нарушения дыхания и глотания прогрессировали. Появилась опасность остановки дыхания. С диагнозом «ботулизм» больной был переведен в инфекционное отделение.

При переводе состояние очень тяжелое. Изо рта — запах ацетона (больной 4 сут ничего не ел), дисфагия, дизартрия. Язык, слизистые оболочки сухие. В легких много сухих хрипов, дыхание ослаблено. Тоны сердца значительно приглушены, пульс 110 уд/мин. Живот вздут, перистальтика ослаблена, стула не было с 04.09.72 г. Несколько сужена левая глазная щель, небольшая слабость круговой мышцы левого глаза. Мягкое небо слева напрягается хуже, чем справа. Глоточный рефлекс живой с обеих сторон.

Анализ крови: Нб 133 г/л; л.  $7,0 \cdot 10^9$ /л; э. 1 %; п. 4 %; с. 77 %; лимф. 15 %; мон. 3 %; СОЭ 8 мм/ч.

Анализ мочи: относительная плотность 1,028, белок 0,06 г/л, сахар 2,8 ммоль/л. На ЭКГ — синусовая тахикардия, ухудшение кровоснабжения миокарда.

Больному введена противоботулиническая сыворотка: типа А и Е — по 20 тыс. МЕ, типа В — 10 тыс. МЕ; начата дезинтоксикационная и патогенетическая терапия, назначен пенициллин по 20 тыс. ЕД 6 раз в сутки. Кровь больного и сало, которое он ел, посланы на исследование на ботулинический токсин.

После введения противоботулинической сыворотки состояние больного несколько улучшилось, однако 09.09.72 г. (7-е сутки заболевания) состояние резко ухудшилось, усилилось нарушение дыхания, одышка до 28—30 в 1 мин, нарастали симптомы интоксикации, дисфагии, дизартрии.

09.09.72 г. лаборатория санэпидстанции Москвы обнаружила в сале, которое ел больной, ботулотоксин типа С, в связи с чем было начато введение противоботулинической сыворотки типа С внутримышечно. Всего за 09.09.72 г. — 11.09.72 г. больной получил 50 тыс. МЕ противоботулинической сыворотки типа С.

С 12.09.72 г. (10-е сутки от начала заболевания, 4-е — от введения противоботулинической сыворотки типа С) состояние больного начало улучшаться. Симптомы нарушения дыхания, дисфагии быстро уменьшались. На 11-й день течение болезни осложнилось левосторонней пневмонией, подтвержденной рентгенологически. Назначены антибиотики. К 17-му дню исчезли симптомы нарушения дыхания, глотания, дизартрии. К 20-му дню клинические проявления пневмонии полностью исчезли.

Больной выписан в удовлетворительном состоянии 04.10.72 г. (на 32-й день от начала заболевания, 28-й день пребывания в стационаре) без каких-либо остаточных явлений.

Клинической особенностью данного случая являются выраженная асимметричность паралитического синдрома и преимущественное поражение IX и X пар черепных нервов, что при ботулизме имеет место крайне редко.

Мы не располагаем собственными наблюдениями за течением ботулизма у грудных детей, однако при изучении литературных источников, посвященных данному вопросу, создается впечатление, что клиническая картина в этих случаях мало отличается от таковой у взрослых пациентов с учетом специфики детского возраста. Трудность в постановке правильного диагноза кроется в особенностях питания грудных детей (грудное молоко, молочные смеси), ввиду чего мысль о возможности наличия у ребенка ботулизма у врачей-педиатров возникает в самую последнюю очередь. В пользу подобного утверждения говорит относительная «молодость» диагноза ботулизма у грудных детей, который появился в клинической практике лишь в 1976 г. В то же время, глядя ретроспективно, американские авторы [Агпон S. et al., 1977] считают, что именно ботулизмом был вызван в прошлом ряд случаев так называемой внезапной смерти грудных детей<sup>1</sup>.

Приводим клиническое описание ботулизма у грудных детей [Агпон S. et al., 1977]<sup>2</sup>.

1. Мальчик, родившийся 22.03.76 г., рос и развивался нормально до 20-недельного возраста, когда родители обратили внимание на задержку стула. 2 дня спустя мать заметила, что ребенок стал вяло сосать. На следующий день появились птоз, общая мышечная слабость (особенно в мышцах шеи), тихий плач; дыхание стало поверхностным. Ребенок был вял, сонлив. Двухдневный

<sup>1</sup> В СССР подобный диагноз не принят.

<sup>2</sup> При переводе стиль описания историй болезни полностью сохранен.

амбулаторный прием ампициллина эффекта не оказал, и пациент был госпитализирован с целью дальнейшего обследования. При подготовке к диагностической люмбальной пункции внезапно наступила остановка дыхания, которую удалось быстро купировать. В последующем, хотя мышечная слабость и сохранялась, состояние больного стало улучшаться. Во время 9-дневного пребывания в стационаре антибиотикотерапия не проводилась.

4 дня спустя после выписки состояние ребенка вновь резко ухудшилось: нарастала слабость, дыхание стало поверхностным,

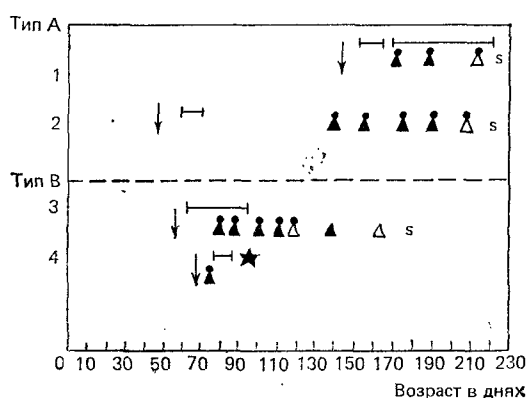


Рис. 8. Экскреция с калом вегетативных форм и токсина (*Cl. botulinum* у грудных детей по отношению к возрасту, периоду болезни и типу токсина) [Arnon S. et al., 1977].

1, 2, 3, 4 — номера клинических примеров ● — выделение *Cl. botulinum* из кала; ▲ — наличие токсина в кале; △ — токсина в кале не определяется. ↓ — начало зазора; — — длительность госпитализации; s — наблюдение продолжается; ★ — пробы кала брались нерегулярно.

плач — тихим. Ребенок был госпитализирован в столичный госпиталь. При осмотре отмечались тахикардия, тахипноэ. Температура тела не повышалась, однако ребенок был сонлив и постоянно тихо плакал. В органах брюшной полости патологические нарушения не определялись, перистальтика была активной. Мышечный тонус во всех группах мышц был диффузно снижен с угнетением активных движений. Наблюдались двухсторонний птоз, мидриаз (зрачки равномерно расширены, диаметром 4 мм) со слабыми зрачковыми реакциями. Движения глаз были ограничены вверх, рвотный рефлекс снижен. На болевые раздражения ребенок реагировал. Глубокие сухожильные рефлексы были резко угнетены или не вызывались. В анализе спинномозговой жидкости патологических изменений не обнаружено.

В связи с тем, что по клинической картине заболевания и по данным электромиографического исследования у ребенка был заподозрен ботулизм, были взяты анализы кала, в которых обнаружили токсин и вегетативные формы *Cl. botulinum* типа А;

(рис. 8). Противоботулиническая сыворотка ребенку не вводилась, но было проведено 14-дневное лечение per os пенициллином G.

Все неврологические функции в процессе лечения полностью восстановились, и ребенок был выписан домой после 60 дней пребывания в стационаре.

2. Девочка, родившаяся 11.03.76 г. в Лос-Анджелесе, росла и развивалась нормально до 7-недельного возраста, когда родители впервые обратили внимание на задержку стула. Ребенок был показан врачу спустя неделю, но, кроме мышечной слабости, никаких других отклонений от нормы зарегистрировано не было. Повторно ребенок был осмотрен врачом спустя неделю, так как запор продолжался, однако ни желудочно-кишечных, ни мышечных, ни неврологических нарушений выявлено не было. 5 дней спустя родители третий раз обратились к врачу в связи с продолжающимся у ребенка запором, снижением аппетита и вялостью, но ни повышения температуры тела, ни вздутия живота отмечено не было.

2 дня спустя ребенок был доставлен в приемное отделение больницы в связи с затруднениями при глотании и резкой вялостью. Лихорадки не было; имела место генерализованная мышечная слабость. Отклонения от нормы в черепных нервах проявлялись снижением глотательного рефлекса и вялым сосательным рефлексом. Во рту скапливалась слюна. Спонтанная двигательная активность была снижена, в то время как глубокие сухожильные рефлексы не нарушены. В составе спинномозговой жидкости отклонения от нормы отсутствовали.

В связи с тем, что у больной заподозрили сепсис, было назначено парентеральное введение ампициллина и гентамицина сульфата, однако назначение этих препаратов было прекращено спустя 4 дня, так как результаты микробиологических исследований оказались отрицательными. На 2-й день пребывания в стационаре больной потребовалось кормление через желудочный зонд; развилась арефлексия. На 6-й день госпитализации рефлексы стали восстанавливаться, а на 10-й день ребенок стал есть самостоятельно. При рентгенологическом исследовании толстой кишки с использованием бария патологических нарушений не выявлено. Ребенок был выписан на 13-й день пребывания в стационаре без остаточных явлений<sup>1</sup>.

В возрасте 5 мес (спустя 2 мес после выписки), несмотря на полное восстановление всех неврологических функций, у больной ретроспективно был заподозрен ботулизм. Взятые анализы подтвердили диагноз (см. рис. 8).

3. Мальчик, родившийся 02.05.76 г. в Лос-Анджелесе, рос и развивался нормально до 8-недельного возраста, когда у него появились запор и скопление газов в кишечнике. Спустя 4 дня ребенок стал сонлив, беспокоили затрудненное глотание и скопление слюны во рту. На следующий день педиатр диагностировал кандидамикоз ротовой полости и прописал нистатин. Когда мать давала ребенку лекарство, внезапно наступила остановка дыхания. Апноэ было легко купировано дыханием изо рта в рот, после чего пациент немедленно был доставлен в столичный госпиталь.

<sup>1</sup> Диагноз при выписке в статье не указан.

При поступлении температура тела была нормальной. Наблюдалась тахикардия, поверхностное, частое дыхание, акроцианоз, гипотония мышц, слабый стонущий плач. Отмечались сухость слизистых оболочек и мутные, гнойные налеты в глотке. Живот был мягким, перистальтические шумы — отчетливыми. При исследовании черепных нервов выявили равномерные, срединно-расположенные, округлые, реагирующие зрачки, свободное движение глазных яблок во все стороны, симметричность носогубных складок и нормальный рвотный рефлекс. Несмотря на генерализованную мышечную слабость, больной реагировал движениями на болевые раздражения. Глубокие сухожильные рефлексы были равномерно снижены.

При рентгенологическом исследовании выявили пятнистые альвеолярные инфильтраты, при люмбальной пункции — умеренное повышение содержания белка. Посевы со слизистой оболочки глотки не дали роста ни *Candida albicans*, ни других патогенных микроорганизмов.

Так как при поступлении больного в госпиталь заподозрили инфекционное заболевание, было начато парентеральное введение ампициллина, метициллина и гентамицина сульфата, однако ввиду отрицательных результатов микробиологического исследования курс антибактериальной терапии был через 5 дней прекращен. Почти сразу после госпитализации у ребенка развился апноэ, однако адекватные реанимационные мероприятия способствовали быстрому восстановлению спонтанного дыхания. В последующем на сетчатке были обнаружены кровоизлияния, очаги белого цвета и смазанность краев дисков зрительных нервов, и, так как у пациента имелись эпизоды локальных двигательных припадков, начали обследование на предмет исключения геморрагического диатеза, распространенного венозного тромбоза, обменной энцефалопатии или опухоли головного мозга. В связи с повторно развившимся эпизодом апноэ, потребовавшим реанимационных мероприятий, ребенок на 4-й день болезни был переведен на ИВЛ. Спустя неделю описанные изменения сетчатки, которые, как оказалось, были связаны с гипоксическим состоянием, разрешились.

К этому моменту у ребенка был заподозрен ботулизм. Анализы кала (см. рис. 8) были взяты с использованием клизмы, заполненной стерильной водой. Так как в течении процесса имелась четкая положительная динамика, противоботулиническая сыворотка больному не вводилась.

Спонтанные движения, крик и сосание восстановились, однако ребенок долго не мог держать голову. К моменту выписки, на 27-й день госпитализации, пациент самостоятельно глотал небольшие порции пищи.

4. Мальчик, родившийся 09.02.75 г. в Нью-Джерси, нормально развивался до 10-недельного возраста, когда появились запор, вялость; ребенок стал отказываться от кормления. Крик стал слабым, ребенок задыхался при кормлении. При люмбальной пункции, сделанной в госпитале Нью-Джерси, изменений состава спинномозговой жидкости не выявлено. В тот же день ребенок был переправлен в столичный госпиталь, так как не мог проглотить даже слюну.

При осмотре у больного имела место лихорадка до 38,5 °С при отсутствии гиперемии зева и какого-либо экссудата в носоглотке. В легких было чисто, живот мягкий с нормальными пери-

стальтическими шумами. При исследовании функций черепных нервов выявили ослабление защитного моргательного рефлекса, нормальную величину и реактивность зрачков; движения глазных яблок в стороны не нарушены. Рвотный рефлекс был снижен. Несмотря на генерализованную мышечную слабость, ребенок свободно двигал всеми конечностями, но голову держал плохо. Реакция на болевые раздражители и глубокие сухожильные рефлексы не нарушены. Больному был поставлен диагноз «ботулизм», вследствие чего после взятия анализов кала (см. рис. 8) и крови на предмет подтверждения диагноза, пациенту была введена трехвалентная противоботулиническая сыворотка (6 мл внутривенно и 4 мл внутримышечно). Антибиотики больной не получал.

Некоторое восстановление функций черепных нервов было отмечено 2 дня спустя, но тихий плач и снижение корнеального и рвотного рефлексов сохранялись. Ребенок получал зондовое питание. На 6-й день восстановились движения головой, оживились мимика и рвотный рефлекс. В то же время слабость в конечностях и мышцах шеи сохранялась. Пациент был выписан на 10-й день пребывания в стационаре.

В последующем ребенка осматривали в возрасте 6 и 12 мес. Мальчик был совершенно здоров, каких-либо остаточных неврологических симптомов обнаружено не было.

Сходное течение заболевания отмечено и чехословацкими авторами [Neubaueg M., Miláček V., 1981]. Приводимая ниже выписка из истории болезни дана исключительно подробно, что выгодно отличает ее от примеров американских авторов.

Девочка в возрасте 4 нед из маленькой деревни была доставлена родителями на кафедру педиатрии в марте 1979 г. Девочку привезла мать, которая пожаловалась на сонливость ребенка и появление затруднений при кормлении, так как «молоко выливается через нос».

Ребенок от 2-й беременности, протекавшей без токсикоза и закончившейся своевременными родами. Масса при рождении — 4000 г, длина тела — 50 см. До появления первых симптомов заболевания девочка развивалась нормально, хорошо сосала. Стул был регулярным, оформленным. После двухнедельного кормления грудью переведена на искусственное вскармливание.

При поступлении в клинику температура тела нормальная. Ребенок удовлетворительного питания, лицо амимично, маскообразно; спонтанная мышечная активность снижена, имела место генерализованная мышечная слабость. Наблюдались некоторое нарушение спонтанного дыхания и легчайший диффузный цианоз кожных покровов (но без отчетливого цианоза носогубного треугольника). Физикальными методами обследования патологических нарушений в легких и сердце не выявлено. Частота пульса — 120 уд/мин, частота дыхания — 36 в 1 мин. В органах брюшной полости — без отклонений от нормы.

При поступлении лейкоцитоз  $20 \cdot 10^9/\text{л}$  без сдвига в лейкоцитарной формуле крови влево. Количество эритроцитов в пределах нормы. Метгемоглобин — 1,4 %. Содержание белка в плазме крови, его электрофоретические фракции и иммуноглобулины — без

отклонений от нормальных величин. В общем анализе мочи патологические изменения отсутствуют. При рентгенографическом исследовании органов грудной клетки выявлены продольные тени в правом среднем и левом нижнем легочных полях. Возможность наличия врожденных гастроинтестинальных дефектов развития была исключена путем рентгеноконтрастного исследования. При бактериологическом исследовании посева из верхних дыхательных путей наличия патогенной флоры не выявили.

Таким образом, у больной удалось констатировать только наличие бронхопневмонии (возможно, аспирационного генеза).

В период нахождения в стационаре у ребенка нарастали нарушения акта глотания, ввиду чего появилась необходимость введения назогастрального зонда, который функционировал в течение 3 нед. Имели место птоз, амимичность лица, слабый крик, общая мышечная слабость, сонливость, невозможность держать голову. С другой стороны, пареза газодвигательных мышц не наблюдалось, зрачковые реакции не снижались; отсутствовало угнетение глубоких сухожильных рефлексов; сохранялись активные движения в конечностях. Неадекватность спонтанного дыхания сохранялась в течение 3 дней и была ликвидирована активными терапевтическими мероприятиями без использования ИВЛ.

Немедленно при поступлении в стационар ребенку была начата антибактериальная терапия, включившая в себя внутримышечное введение ампициллина по 100 мг/кг в сутки в течение 7 дней с заменой указанного антибиотика на пенициллин G в дозах по 5000 ЕД/кг в сутки в течение последующих 7 дней.

Спонтанное дыхание постепенно восстановилось, лихорадка (которая не превышала 37,6 °С) исчезла, и ребенок стал медленно поправляться. Девочка была выписана спустя 60 дней пребывания в стационаре.

При последующем наблюдении отклонений от обычных темпов роста и развития каких-либо осложнений не выявлено.

При проведении бактериологических и токсикологических исследований установили наличие в стуле ребенка токсина и вегетативных форм (*Cl. botulinum* типа В).

Несмотря на казуистичность раневого ботулизма, о возможности его возникновения забывать не следует ни при каких обстоятельствах. Принципиально важным моментом, позволяющим заподозрить раневой ботулизм, является отсутствие у данного контингента пациентов эпизода употребления в пищу продуктов, могущих содержать токсин *Cl. botulinum* и наличие каких-либо нарушений целостности кожных покровов (открытые переломы, рваные раны и др.), особенно если последние не подвергались своевременной хирургической обработке. Случаи возникновения раневого ботулизма всегда носят одиночный, спорадический характер и регистрируются преимущественно в теплое время года. В основном поражаются дети и подростки, которые



часто получают травмы во время игр на свежем воздухе, а также работники сельского хозяйства, деятельность которых связана с контактом с почвой. В то же время развернутая клиническая картина раневого ботулизма практически идентична таковой при пищевом ботулизме, хотя некоторые авторы [Merson M., Dowell V., 1973] отмечают в первом случае закономерное отсутствие гастроинтестинальных расстройств на первых этапах болезни и более выраженную лихорадочную реакцию, что, однако, может быть обусловлено самой травмой (раной).

Приводим соответствующее клиническое наблюдение [Merson M., Dowell V., 1973] <sup>1</sup>.

06.11.72 г. 43-летний мужчина поранил руку при разборке картофеля у себя на ферме и был доставлен в ближайшую больницу. Ладонь была рассечена от одного края до другого с переломами костей III, IV и V пальцев. Рана сильно загрязнилась. После промывания раны и скрепления костей пальцев спицами поставили дренаж и наложили швы. За 3 года до получения травмы пациенту был однократно введен столбнячный анатоксин, однако полный комплекс иммунизации не проводили, в связи с чем больному вновь ввели столбнячный анатоксин. Кроме этого, пациенту назначили пенициллин и цефалоптин.

08.11.72 г. дренаж удален, взяты анализы крови.

В последующем пациент оставался в больнице и получал ту же пищу, что и остальные больные. 11.11.72 г. появились затруднения при глотании, стал тугоподвижен язык, беспокоила «мутность» зрения. Вскоре развились анартрия и афагия. Несмотря на отсутствие спазмов мускулатуры и судорог, был заподозрен столбняк, ввиду чего больному 12.11.72 г. введен противостолбнячный  $\gamma$ -глобулин. 13.11.72 г. произведена ревизия раны, однако ни некротических изменений, ни признаков инфицированности не выявлено. На следующий день пациент стал жаловаться на затруднения при дыхании. 15.11.72 г. произошла остановка дыхания, в связи с чем больной интубирован и начата ИВЛ, после чего пациент переведен в университетскую клинику.

При поступлении в клинику температура тела была в пределах 37,7°C, расстройств чувствительности не отмечалось. Спонтанное дыхание отсутствовало. Наблюдался парез III, IV, VI, VII и параличи IX—XII пар черепных нервов. Зрачки были расширены, с минимальными реакциями на свет, тонус мышц плечевого пояса снижен.

Приведенные клинические данные позволили диагностировать ботулизм, хотя были проведены исследования и на предмет исключения у больного миастении. Вечером в день поступления в клинику у пациента была взята кровь в целях обнаружения ботулинического токсина, после чего начато лечение противоботулинической сывороткой, а рана на ладони широко рассечена.

<sup>1</sup> При переводе стиль изложения полностью сохранен.

Таблица 7

Характеристика 18 случаев раневого ботулизма (США)  
[по Botulism., 1979]

| Характеристика травмы   | Инкубационный период (сут) | Тип токсина в сыворотке крови больного | Клостридиальная флора                     | Исход         |
|---|----------------------------|--|---|---------------|
| Сочетанный перелом левой ноги и правой лодыжки                                | 14                         | Не выявлен                             | <i>Cl. botulinum</i> типа А               | Летальный     |
| Огнестрельная рана левого бедра   | 6                          | То же                                  | То же<br><i>Cl. perfringens</i>           | »             |
| Резаная рана правого бедра  | 6                          | »                                      | <i>Cl. botulinum</i> типа А               | »             |
| Сочетанный перелом левого запястья  | 7                          | »                                      | То же                                     | Выздоровление |
| Сочетанный перелом левой локтевой кости                                       | 4                          | Тип А                                  |   | То же         |
| Колотая рана на ступне  | 5                          | Тип А                                  | —   | Летальный     |
| Ссадины на левой ноге   | 9                          | Не выявлен                             | —   | Выздоровление |
| Гематома на левой ноге, удаленная аспирацией на 13-й день после возникновения | 4*                         | То же                                  | Неидентифицированная культура кло-стридий | То же         |
| Сочетанный перелом пальцев правой руки  | 5                          | Тип А                                  | <i>Cl. limosum</i>                        | Выздоровление |
| Отрыв IV пальца левой руки, рваные раны на руке и в области запястья          | 7                          | Не выявлен                             | —   | То же         |
| Рваные раны на колене, наложены швы   | 7                          | То же                                  | Неидентифицированная культура кло-стридий | »             |
| Сочетанный перелом предплечья   | 5                          | »                                      | <i>Cl. botulinum</i> типа В               | »             |
| Множественные рваные раны с наложением швов                                   | 5                          | Тип В                                  | То же                                     | »             |
| Сочетанный перелом лодыжки  | 7                          | Не выявлен                             | <i>Cl. botulinum</i> типа А               | »             |
| Сочетанный перелом предплечья   | 8                          | То же                                  | —   | »             |
| Рваные раны на ноге   | 10                         | »                                      | <i>Cl. botulinum</i> типа А               | »             |
| То же   | 7                          | »                                      | —   | »             |
| Сочетанный перелом плеча  | 7                          | »                                      | <i>Cl. botulinum</i> типа В               | »             |

хирургического удаления гематомы.

Анаэробное культивирование серозно-геморрагических выделений, собранных в момент рассечения раны, результатов не дало. 17.11.72 г. ботулинический токсин типа А был выделен из сыворотки крови пациента, взятой до введения противоботулинической сыворотки. Вечером 18.11.72 г. рана еще раз была подвергнута хирургической обработке: удалено 20 мл гноя, края раны иссечены. Анаэробное культивирование полученного материала дало рост *Cl. limosum*. Повторные исследования сыворотки крови больного на предмет обнаружения ботулинического токсина от 18.11.72 г. и 21.11.72 г. были отрицательными.

В табл. 7 приведена характеристика 18 случаев раневого ботулизма, наблюдавшихся в США за период 1943—1976 гг.

## Глава 5

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА БОТУЛИЗМА

Несмотря на достаточно четко очерченную клиническую картину, ботулизм является заболеванием, при котором допускается значительное число диагностических ошибок, что в известной степени связано с его редкостью и, как следствие, недостаточным знакомством с этой нозологической формой широких врачебных кругов. С другой стороны, наличие ряда симптомов, общих для многих неинфекционных заболеваний, нередко заставляет пациента первично обращаться к врачам самых различных специальностей (невропатологам, окулистам, терапевтам, рентгенологам и др.), что приводит к поздней госпитализации больных по профилю и отодвигает сроки начала адекватной терапии, так как врачи неинфекционного профиля при первой встрече с больным ботулизмом ставят правильный диагноз исключительно редко, причем частота ошибочных диагнозов находится в обратной зависимости от тяжести процесса. Наиболее часто вместо диагноза «ботулизм», особенно при легком и среднетяжелом течении болезни, фигурируют диагнозы: «пищевая токсикоинфекция», «нарушение мозгового кровообращения», «гипертонический криз», «острое респираторное ви-

русное заболевание», «энцефалит», «отравление грибами», «миастения», «дисфагия» и др. В единичных случаях встречаются диагнозы нозологических форм и патологических состояний, имеющих сходство с ботулизмом лишь по одному, отдельно взятому признаку (заглоточный абсцесс, абстинентный синдром, состояние после эпилептического припадка, парез гортани, «острая дальновзоркость», «парез аккомодации»).

На первом месте среди ошибочных диагнозов фигурирует диагноз «пищевая токсикоинфекция». Начальные симптомы заболевания в виде гастроэнтерита, гастрита или энтерита, симптомы общей интоксикации, связь заболевания с алиментарным фактором и, что особенно важно, с употреблением в пищу консервированных продуктов (что нередко является причиной «банальных» пищевых токсикоинфекций) — все это сближает ботулизм, во всяком случае в начальный период развития процесса, с сальмонеллезом и пищевыми гастроэнтеритами стафилококковой этиологии. Однако для сальмонеллезом характерна выраженная лихорадочная реакция, водянистые, зловонные испражнения с примесью зеленоватой слизи. В результате больших потерь жидкости возможно развитие гиповолемического шока и судорог, связанных с нарушениями электролитного баланса, чего никогда не наблюдается при ботулизме. Пищевые токсикоинфекции кокковой этиологии чаще всего связаны с употреблением в пищу недоброкачественных кондитерских изделий (торты, пирожные) и характеризуются коротким инкубационным периодом, преобладанием симптомов гастрита при отсутствии или малой выраженности энтеритических проявлений; бурным, но кратковременным течением процесса. При сальмонеллезах и пищевых токсикоинфекциях кокковой этиологии никогда не бывает расстройств зрения, параличей мышц глаз, нарушений глотания. Тяжелое течение ботулизма характеризуется клинической картиной ОДН, в то время как тяжесть течения пищевых токсикоинфекций обуславливается как потерями воды и солей, так и общепитоксикационным синдромом.

Однако, несмотря на перечисленные отличия в течении ботулизма и пищевых токсикоинфекций, на

ранних этапах болезни дифференциальная диагностика между этими нозологическими формами представляется в ряде случаев весьма трудной, а порой и невыполнимой, что требует повышенного внимания к любому больному с «пищевой токсикоинфекцией», в анамнезе у которого имеется эпизод употребления в пищу продуктов, могущих содержать ботулинический токсин. Приводим характерный клинический пример.

Больная К., 25 лет, поступила в клинику 19.01.82 г. (на 4-й день болезни) с жалобами на нечеткость зрения, сухость во рту, затруднения при глотании твердой пищи, общую слабость.

Заболела остро в ночь с 15.01.82 г. на 16.01.82 г., через 6 ч после употребления в пищу соленых грибов домашнего приготовления, хранившихся в эмалированном ведре «под гнетом». В 2 ч ночи появились схваткообразные боли в животе, многократная рвота, 5-кратный обильный жидкий стул. Температура тела оставалась нормальной. Утром 16.01.82 г. обратилась в поликлинику, так как тошнота продолжалась, развилась сильная слабость. С диагнозом «пищевая токсикоинфекция» направлена на госпитализацию в инфекционную больницу, где этот диагноз был оставлен без изменения. Больная получала обильное питье (раствор «Перораль»), общеукрепляющую и десенсибилизирующую терапию. Все последующие дни больная чувствовала себя удовлетворительно: диспепсические расстройства прошли, температура тела не повышалась. Состояние оценивалось персоналом как удовлетворительное, а пребывание ее в стационаре было связано с ожиданием результатов бактериологического исследования кала на предмет обнаружения в нем сальмонелл или шигелл. Вечером 18.01.82 г. (на 3-и сутки от начала заболевания и на 2-е — от момента госпитализации) больная отметила некоторое ухудшение зрения, однако ни дежурному, ни лечащему врачу, который осматривал ее на следующее утро, об этом не сказала. Только вечером 19.01.82 г., во время обхода, больная пожаловалась дежурному врачу на невозможность чтения мелкого (газетного) шрифта. При осмотре выявлены некоторое затруднение при глотании твердой пищи, сухость слизистых оболочек ротовой полости, анизокория, умеренное снижение конвергенции. Диагностирован ботулизм, и больная немедленно переведена в специализированную клинику.

В последующем течение болезни было оценено как среднетяжелое. Выздоровление было полным, хотя и длительным.

Иногда приходится проводить дифференциальную диагностику между ботулизмом и энцефалитом. Энцефалит, как правило, начинается постепенно, с продромальных симптомов в виде недомогания и головной боли. Наблюдается лихорадка, которая имеет неправильный или ремиттирующий характер. Глазодвигательные расстройства обуславливаются поражением чаще всего ядер III пары черепных нервов и

обычно носят частичный характер. При эпидемическом энцефалите отмечается гиперсомния, реже — упорная, мучительная бессонница. Заболевание нередко сопровождается различного типа гиперкинезами, расстройствами чувствительности, слуховой и зрительной гиперестезией, иногда галлюцинозом, спутанностью сознания, конвульсиями. Указанные симптомы, свидетельствующие о диффузном поражении глубинных структур мозга, при ботулизме встречаются казуистически редко.

Клиническая картина ботулизма иногда характеризуется сочетанием симптомов, сходных с таковыми при верхнем и нижнем полиэнцефалите [Никифоров В. Н. и др., 1980]. Патогномоничным признаком полиэнцефалита считается начальная сонливость, переходящая в сопорозное состояние. На этом фоне появляются глазодвигательные нарушения — офтальмоплегия, при которой сфинктер радужки может не затрагиваться. Часто наблюдаются паралич взора кверху, мозжечковая атаксия, дизартрия, интенционное дрожание, проводниковые нарушения. Наряду с поражением ядер могут отмечаться перекрестные гемиплегии, псевдобульбарные расстройства. Ранним симптомом считается ретробульбарный неврит. Стволовые явления могут сочетаться с полиневритом черепных нервов — поражением V, VII, VIII и IX пар, особенно при энцефалопатии Вернике неалкогольного происхождения. К этой картине могут присоединяться психические нарушения. Выраженность общемозговых и менингеальных симптомов изменчива. Заболевание протекает с повышением температуры тела, с изменениями в крови и спинномозговой жидкости, характерными для инфекционного процесса. Указанные симптомы при ботулизме в таком сочетании не встречаются.

Поражение нервной системы при ботулизме может быть ошибочно принято за *бульбарную форму полиомиелита*. Особенно затрудняется диагностика при отсутствии анамнестических сведений, указывающих на возможность пищевого отравления. В таких случаях надо иметь в виду, что при ботулизме симметрично поражаются глазодвигательные нервы (парез аккомодации, диплопия, птоз), что при полиомиелите встречается редко и почти всегда носит

односторонний характер. При симметричных поражениях глазодвигательных нервов диагноз полиомиелита следует ставить с осторожностью.

Для полиомиелита характерны параличи мышц туловища и конечностей с рано развивающейся гипотрофией мышц и специфическими электромиографическими данными. Состав спинномозговой жидкости при ботулизме не изменен, в то время как при полиомиелите выявляются воспалительные сдвиги.

Иногда ботулизм ошибочно принимают за *миастенический бульбарный синдром*. Характерным симптомом миастении является патологическая утомляемость, для которой типично несоответствие локализации поражения зоне иннервации отдельных двигательных нервов, избирательное и преимущественное поражение только некоторых групп мышц, мобильность патологической утомляемости мышц и уменьшение или исчезновение этих проявлений болезни после приема антихолинэстеразных препаратов, истощение сухожильных и периостальных рефлексов при повторном их вызывании. В то же время при ботулизме назначение антихолинэстеразных препаратов не дает, как правило, положительного эффекта. Приводим клинический пример.

Больная Ш., 17 лет, поступила в клинику 19.12.77 г. с жалобами на резкую слабость, чувство нехватки воздуха, затруднения при глотании даже жидкости (поперхивается при попытке выпить несколько капель воды), диплопию, расстройство речи, невозможность откашлять мокроту.

Заболела остро утром 12.12.77 г., через 12 ч после употребления в пищу консервированных помидоров домашнего приготовления. Беспокоили позывы на рвоту, боль в горле при глотании. Состояние в течение дня продолжало ухудшаться: появилась и стала нарастать слабость, возникло двоение предметов перед глазами. На 3-й день болезни, 12.12.77 г., у больной наблюдались нарушения речи, в связи с чем пациентка обратилась за помощью в неврологическую клинику, где была диагностирована миастения. Больная госпитализирована, и с 14.12.77 г. по 19.12.77 г. получила терапию, соответствующую поставленному диагнозу (в перводном эпизоде применявшиеся медикаментозные средства не указаны). Однако состояние и самочувствие продолжали ухудшаться (появились и стали нарастать нарушения глотания сначала твердой, а потом и жидкой пищи). 19.12.77 г. у пациентки появилось поперхивание при глотании жидкости и чувство нехватки воздуха, что позволило персоналу заподозрить ботулизм. Вызванный инфекционист-консультант подтвердил наличие ботулизма.

Пациентку немедленно перевели в инфекционную больницу, однако поздно начатая соответствующая терапия позволила полностью ликвидировать все клинические проявления болезни только к 50-му дню пребывания больной в стационаре.

В последнее время ботулизм очень часто стал приниматься за *нарушение мозгового кровообращения* в вертебробазиллярной системе. С другой стороны, обильная рвота пищевыми массами и неврологические расстройства при нарушениях мозгового кровообращения дают повод для ошибочного диагноза ботулизма. При подозрении на сосудистую природу заболевания следует обращать внимание на состояние внутренних органов. Так, в анамнезе у больных нарушениями мозгового кровообращения обычно имеются указания на повышение артериального давления, церебральный атеросклероз, ревматизм или другое системное сосудистое заболевание. Для ишемических поражений в области ствола мозга характерны мозаичность, разбросанность очагов поражения. На стороне очага наблюдаются паралич подъязычного нерва, мягкого неба и голосовых связок (синдром Авеллиса); на противоположной очагу стороне — диссоциированная анестезия с болями и (или) парестезиями. Могут наблюдаться пирамидные и мозжечковые симптомы в виде оживления сухожильных и периостальных рефлексов, появления патологических рефлексов, атаксии. Для ботулизма характерна известная избирательность, заключающаяся в симметричном поражении двигательных ядер черепных нервов при отсутствии симптомов выпадения чувствительных и пирамидных путей. Сознание не изменяется, как это часто бывает при сосудистых заболеваниях; никогда не наблюдается повышения мышечного тонуса; свертываемость крови во всех неосложненных случаях ботулизма не изменяется. Приводим клинический пример, отличительной особенностью которого является тот факт, что по ходу установления правильного диагноза были допущены две ошибки, причем вторая — представителями инфекционной службы.

Больная О., 67 лет, поступила в городскую клиническую больницу им. С. П. Боткина 07.06.81 г. с жалобами на плохое общее самочувствие, чувство нехватки воздуха, невозможность открыть глаза, резкую сухость во рту, затруднение при глотании даже воды и поперхивание при глотании.

Заболела остро 5 дней назад (03.06.81 г.), через сутки после употребления в пищу консервированных помидоров домашнего приготовления, когда во время ужина появилось кратковременное поперхивание при глотании жидкости. На следующее утро появилась диплопия, нарастала слабость. 05.06.81 г. (на 3-й день болезни) к описанным симптомам присоединились боли в горле, затруднение при глотании вначале твердой, а потом и жидкой пищи, стало «трудно открывать глаза». 06.06.81 г. участковым врачом была диагностирована ангина и дано направление в инфекционную больницу. В приемном отделении диагноз «ангина» был снят и, так как в анамнезе у больной имели место несколько гипертонических кризов, заподозрено нарушение мозгового кровообращения в области ствола мозга. С этим диагнозом больная была направлена в неврологическое отделение, где наблюдалась в течение 12 ч, по истечении которых клиническая картина заболевания и динамика процесса позволили заподозрить ботулизм. Больная была немедленно переведена в городскую клиническую больницу им. С. П. Боткина.

При поступлении состояние тяжелое. Лицо гиперемировано, амимично. Сердечные тоны приглушены, ЧСС равна частоте пульса и равна 84 уд/мин, АД = 17,3/10,7 кПа (130/80 мм рт. ст.). Вдох затруднен, ЧДД — 25—26 в 1 мин. Язык обложен коричневым налетом, сухой, малоподвижный. Живот умеренно вздут, при глубокой пальпации — умеренно болезненный во всех отделах. Стула нет 2-е сутки. Сознание не изменено, но больная заторможена. Полный птоз обоих век. При открывании глаз руками — диплопия и расплывчатость контуров предметов. Движения глазных яблок резко ограничены во все стороны, выраженный мидриаз, зрачковые рефлексы снижены. Голос хриплый, с носовым оттенком. Мягкое небо свисает на корень языка, глоточный рефлекс не вызывается. Глотание даже слюны невозможно.

Больной начата соответствующая терапия, приведшая к постепенному обратному развитию процесса.

В. И. Покровский (1977) считает необходимым проводить дифференциальную диагностику между ботулизмом и *дифтерией*. При этом имеет значение обнаружение дифтеритического налета в зеве. Клинические симптомы поражения нервной системы при дифтерии обычно возникают после исчезновения тонзиллита и снижения температуры тела. Наиболее часто отмечается поражение блуждающего и языкоглоточного нервов, затем нервов нижних конечностей. Несколько реже встречаются поражения глазодвигательного, лицевого и отводящего нервов. В отличие от ботулизма, для дифтерии характерны типичная последовательность и относительно медленный темп развития заболевания: парез мягкого неба, парез аккомодации, птоз, парез лицевого нерва. Дифтеритические полиневриты сопровождаются тяжелыми поражениями миокарда; болезнь протекает с дли-



тельным повышением температуры тела, умеренным увеличением и болезненностью тонзиллярных лимфатических узлов. В спинномозговой жидкости может наблюдаться белково-клеточная диссоциация. В отличие от ботулизма, при дифтерии не наблюдается желудочно-кишечных расстройств.

При передозировке атропина и родственных ему препаратов, а также при ошибочном употреблении в пищу частей растений, содержащих этот алкалоид (красавка, белена, дурман), возникает клиническая картина отравления, в общих чертах напоминающая ботулизм. Явления отравления развиваются очень быстро (в течение 10—15 мин). Появляются сухость во рту и носу, сухость кожных покровов, сонливость, головокружение, головная боль. Зрачки расширяются, их реакция на свет угасает. Лицо больного становится гиперемированным, на коже туловища возможно появление сыпи, напоминающей скарлатинозную. Важными дифференциально-диагностическими признаками являются нарушение психики, что при ботулизме наблюдается редко, и клонико-тонические судороги, которые при ботулизме могут иметь место только в терминальном периоде ОДН. Необходимо отметить, что при ботулизме, в противоположность отравлению атропином, поражаются не только парасимпатические волокна глазодвигательного нерва, но и ядро самого нерва, а также ядра отводящего нерва, следствием чего являются не только парез аккомодации, но и ограничения движений глазных яблок во все стороны, вплоть до полной их неподвижности.

Однако кажущаяся легкость дифференциальной диагностики между ботулизмом и отравлением атропиноподобными ядами является обманчивой. Приводим клинический пример [Fichner R. et al., 1967], свидетельствующий, что отравление белладонной может быть ошибочно принято за ботулизм даже опытными клиницистами<sup>1</sup>.

Больная С., 74 лет, 06.12.66 г. после ужина внезапно почувствовала резкое головокружение и общую слабость, что заставило ее немедленно лечь в постель. Муж больной, поспешивший ей на помощь, также почувствовал головокружение и слабость. Пришедшие позже друзья обнаружили больную лежащей на кровати

<sup>1</sup> При переводе стиль и порядок изложения полностью сохранены.

в полной прострации. На вопросы пострадавшая не отвечала. Движения в конечностях были замедленными, слабыми, ноги подергивались.

Вызванный врач отметил расширение зрачков и их ареактивность, сухость слизистых оболочек ротовой полости, напряжение мышц брюшной стенки и двухсторонний рефлекс Бабинского. Все жизненные показатели (ЧСС, ЧДД, АД) оставались в пределах нормы.

Муж больной С. в этот период находился в полной неподвижности и был так слаб, что не мог даже ходить. Так же, как и у жены, у него имели место расширение и ареактивность зрачков, сухость слизистых оболочек ротовой полости и напряжение мышц передней брюшной стенки. Создавалось впечатление, что он галлюцинирует.

Больные были немедленно госпитализированы. Данные лабораторных методов исследования (общие анализы крови и мочи, содержание сахара и остаточного азота в крови) были в пределах нормы. Изменения на рентгенограмме органов грудной клетки и брюшной полости сводились лишь к выявленному расширению желудка у больного С.

Пациентам назначен постельный режим и начато внутривенное введение жидкости с дезинтоксикационной целью. Кроме этого, больному С. введено внутримышечно 60 мг папаверина гидрохлорида. Никакой другой терапии больные на первом этапе лечения не получали.

В течение утра больная С. оставалась относительно неконтактной: пациентка заговорила только через 8 ч после обращения за медицинской помощью. Через 10 ч она стала возбужденной, беспокойной и всю ночь не спала. К утру следующего дня, через 18 ч после госпитализации, больная еще оставалась возбужденной, речь ее была дизартричной, сознание — спутанным. Речь восстановилась только спустя еще 6 ч. При этом больная рассказала, что за предшествующий период у нее были зрительные галлюцинации («увидела каких-то насекомых»).

Больной С. стал возбужденным уже в первый вечер после госпитализации. Он также всю ночь бодрствовал и почти все время был неадекватен. Имели место зрительные галлюцинации (пациент видел «каких-то рыб и насекомых»), периодически больной начинал ловить в воздухе воображаемые предметы. К утру возбуждение исчезло, но сознание оставалось спутанным. Спустя 28 ч от момента госпитализации больной еще оставался эйфоричным. При опросе удалось выяснить, что в начале заболевания у него имели место схваткообразные боли в животе.

В последующем состояние и самочувствие обоих пациентов стало быстро улучшаться. Больной С. был выписан в удовлетворительном состоянии на 3-й день пребывания в стационаре, однако всю последующую неделю его продолжала беспокоить слабость. Больная С. была выписана на 4-й день, хотя зрачки у нее еще оставались расширенными и ареактивными. Всю последующую неделю ее также беспокоили слабость и расстройство зрения.

Интересно отметить, что в течение заболевания диагнозы несколько раз менялись. Так, вначале

было высказано предположение, что у больной С. имеет место нарушение мозгового кровообращения. После осмотра обоих пациентов врач решил, что заболевание скорее всего вызвано каким-то неизвестным токсином. Несколько позднее, уже в стационаре, было высказано мнение, что у больных имеет место ботулизм, вследствие чего им ввели противоботулиническую сыворотку (доза не указана). И только позднее, на основании наблюдения за динамикой процесса и особенностями клинической картины болезни, было диагностировано отравление алкалоидами белладонны (красавки), что подтвердилось и при лабораторном исследовании.

Если все перечисленные выше нозологические формы действительно имеют много общих с ботулизмом черт, то далее мы хотим остановиться на некоторых примерах, которыми продемонстрируем многоликость проявлений этой болезни, с одной стороны, и важность внимательного отношения к больному — с другой. При этом описываемые диагностические ошибки явились следствием нарушения именно этого последнего требования.

Больной С., 32 лет, поступил в клинику 14.10.80 г., на 29-й день болезни (!), с жалобами на сухость во рту, нечеткость видения, затруднения при глотании сухой и твердой пищи, осиплость голоса, запоры.

Заболел остро 15.09.80 г., когда появились слабость, сухость во рту, частый жидкий стул. Инкубационный период заболевания точно установить не представлялось возможным, так как в течение 5 сут, предшествовавших появлению первых симптомов болезни, находился в гостях у родителей (живущих в другом городе), где ежедневно ел соленые грибы, хранившиеся в бочке «под гнетом».

Состояние и самочувствие не улучшались. Понос, длившийся 7 дней, сменился стойким запором. 26.09.80 г. (на 12-й день болезни) появились затруднения при глотании, в связи с чем больной впервые обратился в поликлинику. Поставленный диагноз пациенту неизвестен, однако ему было предложено сделать рентгенологическое исследование пищевода и желудка. 28.09.80 г. (на 14-й день болезни) пациент отметил нарушение зрения (стало трудно читать мелкий шрифт, так как «расплывались буквы»). С этой жалобой он обратился к окулисту поликлиники, которым были выписаны очки +3,0 дптр. При рентгенологическом исследовании пищевода и желудка (29.09.80 г.) патологических изменений не выявлено.

05.10.80 г. (на 21-й день от момента появления первых симптомов заболевания) больной получил письмо от сестры (которая вместе с ним гостила у родителей и ела те же грибы), из которого узнал, что она с 18.09.80 г. с тяжелой формой ботулизма на-

ходится в больницу по месту жительства родителей. 14.10.80 г. (на 29-й день болезни) пациент вновь обратился в поликлинику и был направлен на госпитализацию в инфекционную клинику с диагнозом «ботулизм»

При поступлении состояние оценено как удовлетворительное. Сонлив. Внутренние органы без патологических изменений. В неврологическом статусе обращали на себя внимание носовой оттенок голоса, ограничение подвижности мягкого неба с легким снижением глоточного рефлекса. Язык влажный, густо обложен белым налетом. Твердую пищу глотает с трудом. Глазная симптоматика ограничивалась умеренным мидриазом с выраженным нарушением аккомодации. При чтении имела место быстрая утомляемость глаз, несмотря на очки +3,0 дптр.

Выздоровление было крайне медленным — пациент выписан только на 22-е сутки пребывания в стационаре.

Некоторое увеличение заболеваемости ботулизмом в течение последнего десятилетия вынудило усилить работу среди врачей всех профилей с целью более широкого ознакомления с клинической картиной ботулизма и сокращения сроков установления правильного диагноза. Однако это, в свою очередь, привело к повышению уровня гипердиагностики, когда одно упоминание об употреблении в пищу консервов домашнего приготовления, особенно грибных, немедленно влечет за собой направление больного в противоботулинический центр, вне зависимости от того, насколько симптоматика заболевания у данного конкретного пациента близка к классическим проявлениям ботулизма. Если имеет место «банальная» пищевая токсикоинфекция, это не приводит к каким-либо выраженным отрицательным последствиям для больного, так как любое отделение, приспособленное к ведению больных ботулизмом, имеет возможность полно и квалифицированно осуществлять лечение и больных с токсикоинфекциями. Однако случаи, когда за ботулизм принимается более или менее серьезное неинфекционное заболевание, являются крайне неблагоприятными. Приводим клинический пример.

Большая И., 37 лет, поступила в приемное отделение инфекционной клиники 23.04.82 г. с диагнозом «ботулизм».

Заболела остро 19.04.82 г., когда появились слабость, затруднения при глотании, диплопия. В анамнезе — употребление в пищу грибов домашнего консервирования 18.04.82 г., вслед за чем была однократная рвота.

При поступлении состояние средней тяжести. Внутренние органы без выраженных патологических изменений. В неврологическом статусе обращали на себя внимание выраженный парез лицевого нерва справа, левосторонняя гемипарезия с оживле-

Таблица 8

Окончательные диагнозы при первичном подозрении на ботулизм, сообщенные в Центр контроля за заболеваемостью (США) за период 1964—1973 гг.

[Botulism..., 1979]

| Диагноз   | Число наблюдений |              |
|---|------------------|--------------|
|   | Абс. число       | %            |
| Не ботулизм, но окончательного диагноза нет                 | 127              | 29,0         |
| Болезни нет, но возможность развития ботулизма не исключена | 99               | 22,6         |
| Ботулизм пищевой  | 68               | 15,5         |
| » раневой   | 7                | 1,6          |
| Синдром Гийена — Барре                                      | 46               | 10,5         |
| Отравление угарным газом                                    | 15               | 3,4          |
| Пищевое отравление неизвестной этиологии                    | 14               | 3,2          |
| Стафилококковое пищевое отравление                          | 13               | 3,0          |
| Болезни нет: лабораторная ошибка                            | 5                | 1,1          |
| Гастроэнтерит (сальмонеллез, шигеллез)                      | 4                | 0,9          |
| Пищевое отравление химическими ядами                        | 4                | 0,9          |
| Нарушение мозгового кровообращения                          | 4                | 0,9          |
| Нейропсихиатрические расстройства                           | 4                | 0,9          |
| Вирусный энцефалит  | 3                | 0,7          |
| Идиосинкразия к фенотиазину                                 | 3                | 0,7          |
| Субарахноидальное кровоизлияние                             | 3                | 0,7          |
| Миастения   | 2                | 0,4          |
| Острая алкогольная интоксикация                             | 2                | 0,4          |
| Лекарственная болезнь                                       | 2                | 0,4          |
| Прочее *  | 14               | 3,2          |
| <b>Всего</b>  | <b>438</b>       | <b>100,0</b> |

\* Включает в себя по 1 наблюдению: газовую гангрену, сепсис, вызванный *Cl. perfringens*, пищевое отравление токсином *Cl. perfringens*, стафилококковый эндокардит, отравление метиловым спиртом, энцефалопатию Вернике, аппендицит, опухоль мозга, пищевое отравление стрептококковой природы, парасимпатическую блокаду неясной этиологии, гипервентиляторный синдром, лекарственную аллергию, отравление дилантином, сахарный диабет, апоплексический удар.

нием сухожильных и периостальных рефлексов, анизокория ( $D > S$ ), ограничение движений глазных яблок вправо, горизонтальный и вертикальный нистагм.

Явная асимметрия неврологических поражений внушила некоторые сомнения в плане правомерности диагноза «ботулизм», ввиду чего был вызван дежурный невропатолог-консультант, который полностью отверг наличие у больной ботулизма и диагностировал ишемический инсульт. Пациентка была немедленно переведена в неврологическое отделение. Дальнейшее течение болезни и проведенные инструментальные исследования полностью подтвердили правильность окончательной диагностики.

Таким образом, становится очевидным, что приведенный случай является типичным примером явной переоценки анамнестических данных.

В заключение приводим таблицу окончательных диагнозов при первичном подозрении на ботулизм (табл. 8).

## Глава 6

---

### МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ БОТУЛИЗМА

С тех пор, как ботулизм был выделен в виде отдельной нозологической формы, во всем мире непрерывно ведутся поиски специфичных, чувствительных и быстрых методов лабораторного подтверждения этого диагноза. Уже на самых ранних этапах изучения ботулинической интоксикации была установлена низкая информативность таких обычных лабораторных исследований, как общие анализы крови, мочи, рутинные биохимические тесты (содержание билирубина и холестерина в сыворотке крови, тимоловая и сулемовая пробы, активность трансаминаз, содержание общего белка и др.), исследование состава спинномозговой жидкости, электролитного баланса и др. Одновременно с этим было показано, что в процессе болезни антитела к токсину не образуются, ибо иммуногенная доза токсина значительно превышает летальную. Такое положение вещей сводит на нет попытку диагностировать ботулизм путем

обнаружения в сыворотке крови больного антитоксических антител в нарастающем титре.

На основании наших исследований можно утверждать, что в общем анализе крови единственным отклонением от нормы, которое имеет место только у больных с тяжелыми формами ботулизма, является выраженная лимфопения в пределах  $11,1 \pm 0,7 \%$  (при норме  $29,0 \pm 11,0 \%$ ) [Кост Е. А., 1975], что, однако, характерно для тяжелых экзогенных интоксикаций самого различного генеза. СОЭ не отклоняется от нормы, но у больных с тяжелыми формами ботулизма в процессе лечения она может возрасти до 25—35 мм/ч и более за счет массивных внутривенных инфузий высокомолекулярных плазмозаменяющих растворов и растворов для парентерального питания. Лейкоцитоз и (или) сдвиг в лейкоцитарной формуле крови влево для ботулизма не характерны, и их появление свидетельствует о присоединении каких-либо вторичных микробных осложнений, чаще всего из легких или мочевыделительного тракта.

В рутинных биохимических анализах крови при неосложненном течении ботулизма изменения у наших больных отсутствовали, за исключением некоторого снижения содержания сывороточного железа до  $7,21 \pm 1,08$  мкмоль/л (при норме, равной 14,33—21,49 мкмоль/л) у тяжело и длительно болеющих пациентов, что, как и лимфопения, не является специфичной реакцией [Кост Е. А., 1975].

Не являются информативными и инструментальные методы обследования. Так, изменения на ЭКГ при легком и среднетяжелом течении ботулизма отсутствуют, а в тяжелых случаях болезни ограничиваются указаниями на умеренно выраженные изменения миокарда гипоксического генеза. При присоединении обширных пневмоний и при переводе больных на ИВЛ возможна электрокардиографическая картина перегрузки правых отделов сердца.

Относительно полезной является электромиография. Так, при ботулизме мышечный потенциал действия уменьшается после одиночной супромаксимальной стимуляции нерва, в то время как парные стимулы, следующие с интервалом между ними в 2,5 мс, и повторяющиеся супраксимальные стимулы с частотой в 20—50 Гц приводят к увеличению потенциала

действия как у лабораторных животных [Masland R., Gammon G., 1949], так и у человека [Cherington M., Ryan D., 1970; Cherington M., Ginsberg S., 1971]. Однако на ранних этапах болезни эти изменения могут отсутствовать, выявляются не во всех мышечных группах и специфичны не только для ботулизма: аналогичная картина описана при синдроме Итона — Ламберта [Lambert E. et al., 1961].

Единственным достоверным лабораторным подтверждением диагноза ботулизма являются обнаружение и идентификация токсина *Cl. botulinum* в сыворотке крови, кале или в промывных водах желудка больных людей, а также в продуктах питания, которые употреблялись пациентами до заболевания. Выделение самих вегетативных форм *Cl. botulinum* из кишечника людей может подтвердить диагноз только в том случае, если имеется клиническая картина ботулизма, так как описаны случаи выделения *Cl. botulinum* и из кишечника здоровых людей. Последнее, правда, представляет собой большую редкость [Faston E., Meyer K., 1974; Dowell V. et al., 1977]. В то же время обнаружение в продуктах питания только вегетативных форм *Cl. botulinum* без признаков токсинообразования еще не означает, что данный продукт является источником заболевания.

В связи с тем, что токсин ботулизма является полиапликационным ядом, а содержание его в продуктах питания, вызвавших заболевание, может быть очень высоко, все манипуляции, связанные с обнаружением и идентификацией токсина, должны производиться только иммунизированным, специально подготовленным персоналом с соблюдением всех мер предосторожностей и в специально оборудованном помещении при санитарно-эпидемиологических станциях. Успех лабораторного подтверждения ботулизма в большой мере зависит от правильного забора материала для исследования, условий его хранения и транспортировки. Для лабораторного подтверждения пищевого ботулизма на предмет обнаружения токсина *Cl. botulinum* направляются кровь (сыворотка) больного, кал, рвотные массы и (или) промывные воды желудка. Для подтверждения диагноза раннего ботулизма на исследование необходимо направ-



лять кровь (сыворотку) больного, отделяемое из раны, удаленные при хирургической обработке кусочки отторгающихся тканей и тампоны из раны [Botulism..., 1979], а для подтверждения ботулизма у грудных детей — кровь (сыворотку) и кал.

Весь материал для исследования (кроме отделяемого из ран, удаленных тканей и тампонов из раны) должен храниться при низкой температуре, но не замораживаться. Само исследование необходимо производить в максимально короткие сроки от момента забора материала. Пищевые продукты отправляют в лабораторию в оригинальной упаковке или, если последнее невозможно, в стерильных, небьющихся сосудах.

На лабораторное исследование направляют и пустую тару из-под пищевого продукта, вызвавшего заболевание, так как иногда диагноз может быть подтвержден и при минимальном количестве материала (при высокой концентрации токсина в образце).

Весь материал, направляемый на исследование, должен собираться в стерильную, герметичную и небьющуюся посуду и иметь четкую маркировку (название лечебного учреждения, дата, фамилия пациента, номер истории болезни, клинический диагноз).

Для обнаружения и идентификации токсина *C1. botulinum* достаточно 15—20 мл крови больного ботулизмом. Такой объем материала позволяет при необходимости повторить все исследования. Однако взять нужное количество крови не всегда представляется возможным, что не может служить причиной отказа от забора крови вообще — в лабораторию направляется тот объем крови, который может быть взят без риска для здоровья пациента. Естественно, что кровь должны брать до введения противоботулинической сыворотки.

Каловые массы для исследования направляют в лабораторию в количестве 25—50 г. Если для получения кала больному необходима клизма, то нужно стремиться избегать введения излишнего количества жидкости, так как это приведет к нежелательному в данном случае разведению токсина. Ни в коем случае при клизме нельзя использовать раствор гидрокарбоната натрия, так как последний оказывает на токсин инактивирующее действие.

Отделяемое из раны, тампоны и кусочки удаленных во время хирургической обработки раны тканей при раневом ботулизме помещаются в анаэробные условия и отправляются в лабораторию на предмет выделения культуры *Cl. botulinum*. Низкотемпературные условия в данном случае не требуются.

Единственным методом обнаружения и идентификации токсина ботулизма в различных природных субстратах, завоевавшим наибольшее признание, является реакция нейтрализации токсина на мышцах. Сущность метода заключается в смешивании сыворотки крови больного (или экстракта из подозрительных пищевых продуктов) с антитоксическими противоботулиническими сыворотками различных типов с последующим введением (через 40—45 мин) полученной смеси белым мышам массой 16—18 г. При наличии в исследуемом субстрате ботулинического токсина в живых остаются животные, получившие раствор, в котором произошла нейтрализация токсина соответствующей антитоксической сывороткой<sup>1</sup>. Однако при всех своих положительных качествах реакция нейтрализации на мышцах обладает целым рядом свойств, которые сильно снижают ее диагностическую ценность. Так, для постановки реакции требуется большое количество абсолютно здоровых мышей определенной массы и возраста, результат реакции оценивают не ранее, чем через 12—72 ч от начала исследования, а сам метод в обычной схеме постановки дает качественное, а не количественное определение токсина в исследуемом субстрате. При этом реакция недостаточно чувствительна и, как правило, позволяет идентифицировать токсин только в продуктах питания, но не в сыворотке крови больного, где концентрация токсина, особенно на поздних этапах болезни, крайне низка. В то же время гибель всех мышей в ходе поиска токсина не исключает, но и не подтверждает диагноз ботулизма, так как существует реальная возможность присутствия в исследуемом субстрате одновременно нескольких ядов.

<sup>1</sup> В данной работе мы сознательно не останавливаемся на технических сторонах выполнения реакции нейтрализации на мышцах, так как она подробно изложена в соответствующих инструкциях.

Все сказанное выше заставляет искать новые средства и методы быстрой и безошибочной идентификации и количественного определения токсина ботулизма в различных природных субстратах. Внедрение подобных методик в клиническую практику позволило бы не только облегчить диагностику ботулизма, но и разработать качественно новые подходы к дозировке противоботулинической сыворотки в зависимости от концентрации токсина в крови больного. Так, в качестве экспресс-диагностики было предложено использовать метод, основанный на способности ботулинических токсинов (во всяком случае типов А и В) угнетать фагоцитарную активность лейкоцитов крови больного по отношению к культуре золотистого стафилококка, причем в зависимости от концентрации токсина эта активность снижается в 3—10 раз и восстанавливается после добавления к сыворотке крови больного соответствующей противоботулинической сыворотки [Шляхов Э. Н., 1977]. Однако метод не получил широкого признания ввиду ориентировочности получаемых результатов.

Малоупотребительными ввиду недостаточной чувствительности в клинической практике остаются и обычные серологические методы, основанные на реакции между токсином и соответствующими антителами. Так, реакция кольцепреципитации позволяет обнаружить ботулотоксин в биологических жидкостях при его концентрации в пределах 0,5—1 мг/мл; реакция связывания комплемента — при концентрации до 0,005—0,01 мг/мл; реакция непрямо́й гемагглютинации — до 0,00001 мг/мл [Азаренок К. С., 1970], однако в реакции непрямо́й гемагглютинации возможны перекрестные реакции с токсинами *C1. sporogenes*. Здесь следует отметить, что оценка степени чувствительности реакции в миллиграммах на 1 мл при ботулизме не совсем правомерна, так как истинная токсичность ботулинического яда, выраженная в DLM/мл не всегда совпадает с его весовой концентрацией — это несоответствие в зависимости от штамма-продуцента даже у одного типа *C1. botulinum* может достигать нескольких порядков.

Нашим вкладом в решение проблемы лабораторной диагностики ботулизма явилось изучение возможности создания тест-системы для быстрого коли-

чественного обнаружения и идентификации токсина в реакции энзим-меченых антител (РЭМА).

В работе были использованы коммерческие лошадиные сухие диагностические противоботулинические сыворотки типов А, В и Е, сухая антитоксическая лечебно-профилактическая противоботулиническая лошадиная сыворотка типа А, анатоксины типов А, В и Е, глицериновые растворы ботулинических токсинов типов А, В и Е. Сыворотки растворяли до конечной активности 100 МЕ/мл и хранили в водном растворе глицерина (1:1) при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Анатоксины и токсины хранили при температуре  $+4^{\circ}\text{C}$ . Антисыворотку к  $\gamma$ -глобулину лошади получали иммунизацией кроликов коммерческим препаратом (II фракция) по описанной R. Giese и R. Arenstam (1975) схеме.

Для приготовления иммуноферментных конъюгатов использовали пероксидазу из хрена (реанал), очищенную до RZ-3 ионообменной хроматографией.

Препараты антител для конъюгирования готовили по описанной G. Herbert и соавт. (1975) схеме. Фракции, обладающие преципитирующей активностью, собирали, концентрировали и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Реакцию преципитации в агаре ставили по общепринятой методике с соответствующими анатоксинами в качестве антигенов.

Белок в препаратах антител определяли спектрофотометрически по поглощению при длине волны 224 нм в присутствии додецилсульфата натрия. В качестве белковых стандартов использовали коммерческие препараты соответствующих  $\gamma$ -глобулинов.

Имуноферментные конъюгаты получали путем периодатного окисления фермента [Wilson B., Nakane P., 1978], разводили глицерином 1:1 и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Тест-системы отработывали на основе метода торможения связывания антител в непрямом варианте [Engvall E. et al., 1971] с использованием иммуноферментного конъюгата против  $\gamma$ -глобулина лошади и в прямом — при использовании непосредственно конъюгированных с ферментом антител антитоксической сыворотки. В качестве антигенов при сенсбилизации нерастворимого носителя использовали соот-

ветствующие анатоксины; в качестве антигенов при постановке торможения реакции связывания антител — ботулинические токсины. При отработке тест-системы учитывали оптимальное значение рН и концентрацию антигена для сенсibilизации, концентрацию используемых антител, а также время инкубации антител с нерастворимым иммуносорбентом. В постановке тестов применяли полистироловые микротитровальные планшеты для серологических реакций.

Выбор условий сенсibilизации осуществляли следующим образом. Анатоксины титровали двухкратно в 0,01 М фосфатном буфере в интервале рН 4,0—9,5 с шагом 0,5 ед. рН (для приготовления буферов использовали систему из фосфорной кислоты и ее одно-, двух- и трехзамещенных солей) и инкубировали в лунках планшета 18 ч при температуре +4 °С. После инкубации планшеты отмывали и инкубировали в лунках соответствующие сыворотки, разведенные до 1 МЕ/мл в течение 1 ч при температуре +37 °С. Планшеты отмывали и инкубировали с конъюгатом против  $\gamma$ -глобулина лошади в течение 1 ч при тех же условиях; далее отмывали несвязавшийся белок и выявляли пероксидазную активность, используя в качестве хромогена 5-аминосалициловую кислоту. Результаты реакции учитывали через 1 ч в проточной микрокувете фотоколориметра при длине волны 450 нм.

При постановке торможения реакции связывания антител антитоксические сыворотки инкубировали с определяемым токсином, разведенным в сыворотке крови здорового донора в отношении 1:1 в течение 1 ч в термостате, переносили в сенсibilизированный планшет и продолжали инкубацию 2,2—2,5 ч, после чего выявляли связавшиеся с адсорбированным антигеном антитела по описанной выше методике.

Сыворотки и конъюгаты разводили на изотоническом растворе натрия хлорида с 0,05 % твином-20; от несвязавшегося белка лунки планшета отмывали водопроводной водой с тем же количеством твина-20.

Активность ботулинического токсина в ДЛМ/мл определяли путем титрования на белых беспородных мышцах массой 16—18 г. Первое разведение токсина (до 16—32 ДЛМ/мл) делали 0,9 % раствором натрия хлорида, последующие — нормальной челове-

ской сывороткой. Токсин вводили внутривенно в объеме 0,5 мл; на каждое разведение брали по 3—5 животных. Результаты титрования учитывали на 4-е сутки. Разведения токсина, представляющие интерес, ставили параллельно в РЭМА.

При постановке реакции преципитации в агаре было установлено, что только одна партия сухой ле-

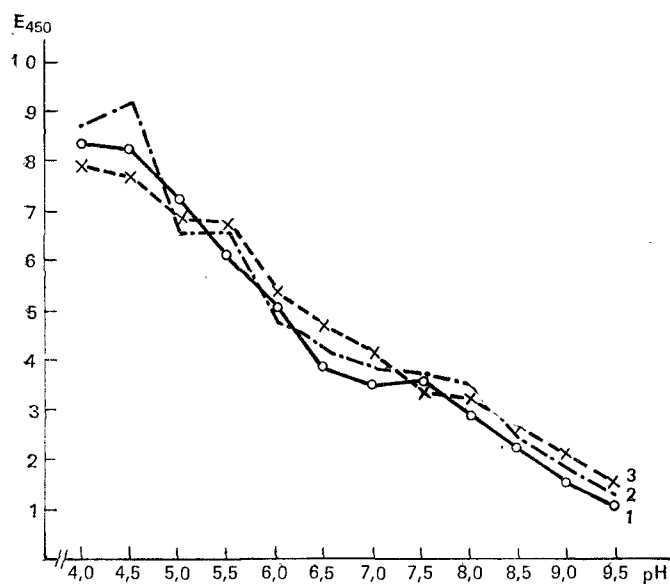


Рис. 9. рН-профили сорбции антигенов на полистирол.

1 — анатоксин типа В; 2 — типа А; 3 — типа Е.

чебно-профилактической противоботулинической сыворотки типа А давала одну полосу преципитации, т. е. являлась монозональной, в то время как остальные сыворотки давали с соответствующими анатоксинами от 3 до 4 полос преципитации. Вместе с тем рН-профили сорбции на полистирол антигенов при использовании различных сывороток и антигенов были сходными (рис. 9), причем наблюдалось закономерное увеличение сорбции при сдвиге рН в область кислых значений. Однако монозональная сыворотка типа А дала выраженную зависимость с оптимумом при рН, равной 6, чувствительным к измене-

нию концентрации используемого для сенсibilизации антигена (рис. 10). Из полученных данных была выбрана оптимальная сенсibilизирующая концентрация антигена, обеспечивающая максимальную специфичность и чувствительность реакции (1—2 ЕС/мл).

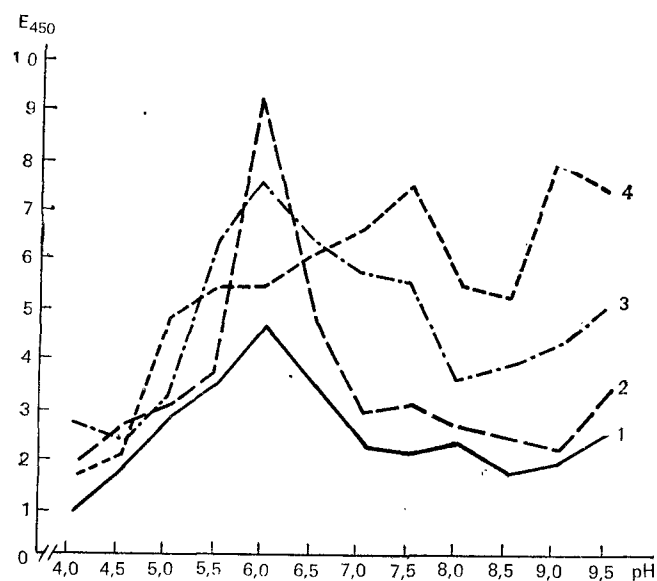


Рис. 10. Зависимость эффективности сорбции анатоксина типа А на полистирол от рН среды и разведения анатоксина.

1—0,5 ЕС/мл; 2—1 ЕС/мл; 3—2 ЕС/мл; 4—8 ЕС/мл.

Для постановки торможения реакции связывания антител сыворотки титровали и выбирали разведение, при котором ферментативная активность соответствовала 1 ед. экстинкции. Кривые титрования анитоксических сывороток приведены на рис. 11. При испытании диагностических сывороток в торможении реакции связывания антител с концентрациями соответствующих токсинов от 32 ДЛМ/мл и менее были получены отрицательные результаты. Результаты торможения связывания конъюгата из монозональной лечебно-профилактической сыворотки типа А с токсинами типов А и В представлены на рис. 12.

Активность антител используемого конъюгата падала в течение проведения описываемой работы и через месяц после его приготовления составляла 40 % от исходной, а через 2 мес не определялась совсем. За этот же период препарат антител, используемый для конъюгации с ферментом, полностью по-

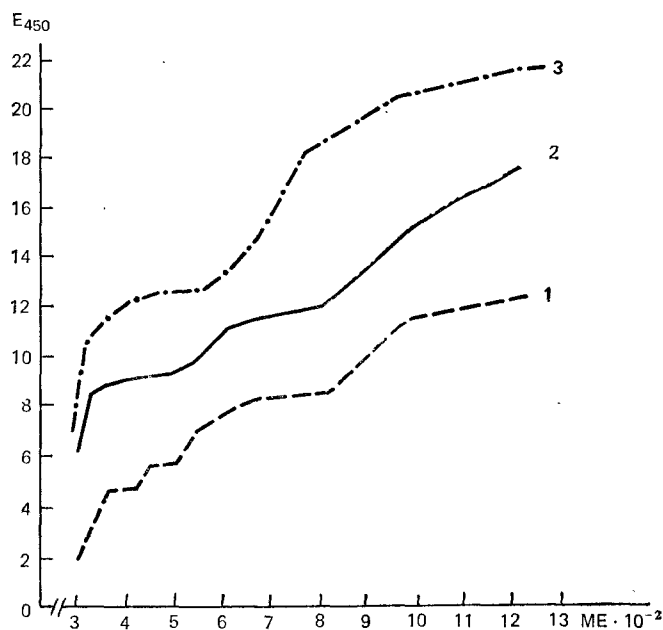


Рис. 11. Кривые титрования антитоксических сывороток типов А (1) В (2) и Е (3) на сорбированном анатоксине типа А.

терял активность в реакции преципитации. Отсутствие положительных результатов при постановке торможения РЭМА с полизональными в реакции преципитации противоботулиническими сыворотками можно объяснить анализом кривых титрования сывороток, которые, по существу, представляют собой суммарные кривые сорбции антител на нерастворимый сорбент, а перегибы этих кривых отражают многокомпонентность системы. Поэтому торможение реакции по одному из компонентов не приводит к достоверному уменьшению экстинкции. Сопоставление резуль-



татов, представленных на рис. 9 и 10, свидетельствует о возможности избирательной сорбции необходимого компонента на полистирол, хотя, как видно из рис. 10, увеличение концентрации сорбируемого материала приводит к нежелательной потере специфичности реакции, поскольку даже монозональная,

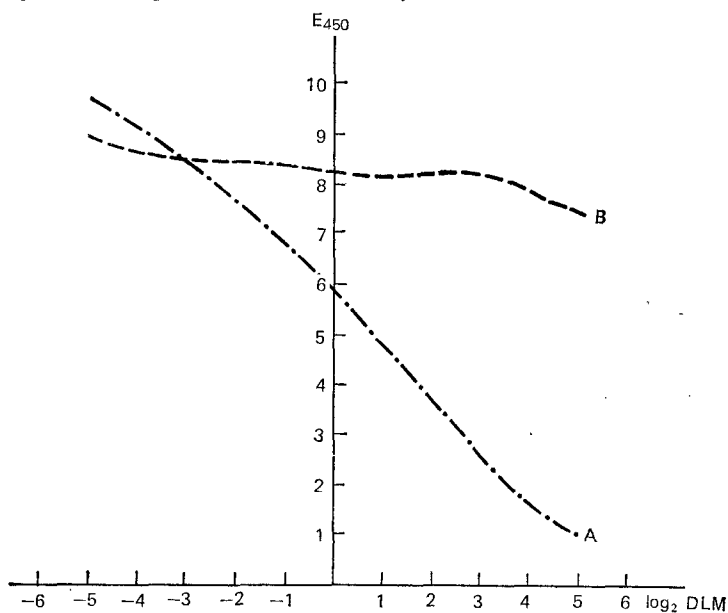


Рис. 12. Кривая торможения иммуноферментной реакции конъюгата из лечебно-профилактической антитоксической противоботулинической сыворотки типа А и анатоксина типа А токсинами типа А и В.

по данным преципитации, сыворотка контаминирована антителами к компонентам анатоксина и перекрестно реагирует с токсином типа В. Последнее обуславливается структурой нативного токсина типа А, состоящего из трех нековалентно связанных белковых компонентов (собственно нейротоксина, гемагглютинина и белка-протектина), из которых только первый является иммуноспецифичным, в то время как гемагглютинины типов А и В в антигенном отношении идентичны.

Снижение активности антител конъюгата с течением времени объясняется особенностью животного-

продуцента: антитоксические антитела лошади принадлежат в основном к классу IgT, отличающемуся значительной неустойчивостью.

Несмотря на описанные трудности в разработке тест-системы для количественного определения ботулинического токсина в сыворотке больных ботулизмом людей, использование монозональной лечебно-профилактической противоботулинической сыворотки типа А позволило добиться более чем 50-кратного (0,02 DLM) повышения чувствительности по сравнению с повсеместно используемой реакцией нейтрализации на мышах. Однако нами был сделан вывод, что использование коммерческих сывороток и анатоксинов не оправдано. Получение максимально высоких степеней чувствительности РЭМА возможно только при наличии компонентов реакции, основой получения которых служит истинный нейротоксин *Cl. botulinum*.

Таким образом, проблема иммунодиагностики ботулизма с использованием РЭМА является перспективной и вполне разрешимой: достигнутая степень чувствительности (не менее 0,02 DLM для мыши) не является пределом.

Подтверждение диагноза ботулизма, основанное на обнаружении *Cl. botulinum* в исследуемом материале, базируется на выделении чистой культуры возбудителя на соответствующих средах с последующим выяснением культуральных свойств, типированием и изучением токсигенности, что также выясняется реакцией нейтрализации на мышах.

Таким образом, лабораторная диагностика ботулизма представляет собой весьма важную проблему, пока еще далекую от разрешения.

## Глава 7

---

### ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ БОТУЛИЗМОМ

Лечение больных ботулизмом складывается из двух основных направлений. Первое состоит из мероприятий, направленных на предотвращение реализации гипотетической возможности образования

токсина *in vivo*, на максимально быстрое выведение яда из организма больного и на нейтрализацию циркулирующего в крови токсина. Второе направление включает в себя меры по устранению вызванных ботулиническим ядом патологических изменений, в том числе и вторичных.

В нашей стране в качестве препарата, призванного подавить жизнедеятельность и токсинообразование *Cl. botulinum* в желудочно-кишечном тракте, принят левомицетина сукцинат натрия, который вводят внутримышечно по 1 г 3 раза в сутки в течение 8—10 дней. При непереносимости левомицетина возможна его замена антибиотиками пенициллинового ряда в обычных дозировках. Однако вопрос об эффективности антибактериальной терапии в неосложненных случаях ботулизма до сих пор остается открытым. Так, выше уже отмечалось, что содержимое желудочно-кишечного тракта человека при отсутствии каких-либо преморбидных изменений не является подходящей средой для размножения *Cl. botulinum*, ввиду чего польза от назначения антибиотиков сомнительна. Другой причиной, рождающей скептическое отношение к этому лечебному мероприятию, является отсутствие реальной возможности введения антибактериальных препаратов наиболее целесообразным путем, т. е. перорально: назначение таблетированных форм лимитируется нарушениями акта глотания, а введению антибиотиков через зонд препятствует парез желудочно-кишечного тракта. В то же время при внутримышечном введении левомицетина сукцината натрия в обычных, терапевтических, дозировках не создается нужной (бактериостатической) концентрации препарата в просвете кишечника. При ботулизме у грудных детей американские авторы [Botulism..., 1979] от введения антибактериальных препаратов в неосложненных случаях воздерживаются. По их мнению, на фоне антибиотикотерапии возможно нарастание выраженности клинической картины заболевания ввиду ускоренного распада вегетативных форм *Cl. botulinum* и усиления токсемии. К тому же назначение антибиотиков может привести к нежелательному и быстро развивающемуся в детском возрасте дисбактериозу кишечника со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Терапевтическая роль антибиотиков при раневом ботулизме не ясна. По данным М. Merson (1973), локальное, оральное и внутримышечное введение антибактериальных препаратов не предотвратило развития ботулизма ни в одном из 9 описанных автором случаев.

Учитывая, что к моменту появления первых клинических признаков ботулизма какая-то часть токсина еще может находиться в желудочно-кишечном тракте больного, одним из важных моментов терапии считают промывание желудка и кишечника. Однако глубокие нарушения актов дыхания и глотания, парез мягкого неба и снижение глоточного (рвотного) рефлекса делают промывание желудка весьма ответственным мероприятием, нередко связанным с некоторым риском. Так, грубые манипуляции могут привести к аспирации рвотных масс и даже к остановке дыхания, а парез надгортанника — к попаданию зонда в трахею. Поэтому при промывании желудка больным ботулизмом надо соблюдать следующие основные правила:

1. У больных с легкими формами заболевания, т. е. при сохранении акта глотания и живом рвотном рефлексе, следует вначале вызвать рвоту механическим раздражением задней стенки глотки, после чего промыть желудок через обычный желудочный зонд большим объемом (до 10 л) 5 % раствором натрия гидрокарбоната. При возникновении трудностей с введением зонда таким больным можно предлагать пить раствор с последующим вызыванием рвоты механическим способом. Сразу следует предостеречь от попыток вызвать рвоту назначением рвотных средств (типа апоморфина), так как скорость нарастания неврологической симптоматики болезни бывает весьма значительной, поэтому на каком-то этапе вызванная препаратом рвота может закончиться аспирацией.

2. Больным с выраженными бульбарными и дыхательными нарушениями желудок промывается через носожелудочный зонд. Попытки вызвать рвоту механическим способом или промывание желудка через обычный желудочный зонд абсолютно недопустимы. Следует отметить, что введение назогастрального зонда, если оно осуществляется у больных

ботулизмом до начала ИВЛ, является не простым и не безопасным мероприятием, поскольку попадание зонда в гортань может привести к ларингоспазму и остановке дыхания. Ввиду этого лучше, если подобную процедуру осуществляет опытный отоларинголог. Зонд следует вводить при положении больного сидя, с подбородком, прижатым к ключице. Конец зонда смазывают вазелиновым маслом или глицерином и осторожными вращательными движениями руки проводят через нижний носовой ход. Попросив больного открыть рот и убедившись, что зонд сохраняет правильное направление, следует очень осторожно опустить зонд по задней стенке глотки. Для контроля за продвижением зонда его свободный конец врач должен вставить себе в ухо: при попадании зонда в гортань можно ощутить ухом выход воздуха при дыхании. В этом случае зонд следует немного вынуть, после чего вновь повторить введение. После введения зонда следует с помощью шприца Жане убедиться, что зонд находится в желудке и, если застойного содержимого немного, то после промывания желудка холодной водой проводят пробу на всасывание, для чего в зонд вводят 200 мл 10 % глюкозы. Последний пережимается на 2 ч и, если по истечении указанного срока жидкость в желудке отсутствует, то можно начинать введение по зонду питательных веществ. Следует иметь в виду, что длительное пребывание зонда в носоглотке может привести к трофическим расстройствам, вплоть до развития пролежней. Ввиду этого все больные с назогастральными зондами должны не реже 1 раза в 2 сут осматриваться отоларингологом. При наличии трофических расстройств зонд подлежит удалению — повторные зондирования должны осуществляться по строгим показаниям. При этом введение жидкостей больным с трофическими расстройствами носоглотки (при условии отсутствия застоя в желудке) можно осуществлять по капиллярному зонду.

Промывание кишечника при ботулизме также преследует цель выведения из организма больного еще не всосавшегося токсина. Этой задаче полностью удовлетворяют высокие очистительные клизмы с использованием 5 % раствора натрия гидрокарбоната.

Назначение каких бы то ни было слабительных средств недопустимо, так как они начинают действовать не сразу, что приводит к безвозвратной потере драгоценного времени, за которое еще не всосавшийся токсин мог бы быть удален из организма. К тому же фармакологические слабительные средства не обладают способностью нейтрализовать токсин, что присуще содовому раствору.

В случае раневого ботулизма промывания желудка и кишечника не требуется. Предотвращение дальнейшего поступления токсина в организм больного при этой форме заболевания достигается тщательной ревизией и хирургической обработкой раны со вскрытием всех гнойных карманов, отсечением нежизнеспособных тканей и созданием свободного оттока раневого отделяемого. Рану обрабатывают антисептиками.

Единственным истинно специфическим средством, применяемым при лечении больных ботулизмом, является антитоксическая противоботулиническая сыворотка, которая используется в клинической практике уже многие десятилетия [Bronfenbrenner I., Weiss H., 1921]. Лечебный эффект противоботулинической сыворотки заключается в образовании нетоксичного комплекса токсин — антитело при непосредственном контакте между свободно циркулирующим в крови больного ботулиническим токсином и сывороточными антителами.

Советской промышленностью в соответствии с эпидемической картиной выпускаются лечебно-профилактические противоботулинические сыворотки типов А, В и Е, представляющие собой препараты, получаемые из крови лошадей, гипериммунизированных анатоксинами соответствующих типов *Ci. botulipum*<sup>1</sup>. Сыворотки выпускают очищенными и концентрированными методами ферментативного гидролиза («Диаферм-3» ИЭМ АМН СССР).

С лечебной целью противоботулинические сыворотки вводили при первых симптомах ботулизма, т. е. в максимально ранние сроки от начала болезни. Од-

---

<sup>1</sup> Ввиду казуистичности ботулизма типа С у человека лечебная противоботулиническая сыворотка типа С промышленностью не выпускается.

нако при выраженной клинической картине (при поздней госпитализации больного) противоботулинические сыворотки назначают независимо от сроков болезни, так как имеются сведения о возможности циркуляции токсина в крови пациентов длительное время — до 3½ нед [Матвеев К. И., 1949; Dolman C., Murakami L., 1961; Ager A., Dolman C., 1964; Koenig M. et al., 1964, 1967].

До первого введения противоботулинической сыворотки у больного на предмет обнаружения и идентификации токсина надлежит взять кровь, кал, промывные воды желудка и др. (см. гл. 6).

Перед введением сыворотки для выявления повышенной чувствительности к лошадиному белку ставят внутрикожную пробу с разведенной (1:100) сывороткой, которая специально изготавливается для этой цели («Разведенная сыворотка для внутрикожной пробы»).

Для постановки внутрикожной пробы пользуются шприцем, имеющим деления на 0,1 мл и тонкой иглой. Инъекцию производят в сгибательную поверхность предплечья внутрикожно и наблюдают за реакцией 20 мин. Проба считается отрицательной, если диаметр папулы не превышает 0,9 см и краснота вокруг нее ограничена. Проба считается положительной, если папула достигает диаметра 1 см и более и окружена большой зоной красноты (рис. 13).

При отрицательной внутрикожной пробе неразведенную противоботулиническую сыворотку вводят подкожно в количестве 0,1 мл. При отсутствии реакции через 30 мин вводят всю назначенную дозу сыворотки.

При положительной внутрикожной пробе противоботулиническую сыворотку либо не вводят, либо (при крайне тяжелом течении болезни с тенденцией к быстрому нарастанию выраженности симптоматики) вводят с особыми предосторожностями: рекомендуется вначале вводить под кожу разведенную лошадиную сыворотку с интервалом 20 мин в дозах 0,5 мл, 2 мл, 5 мл. При отсутствии реакции на эти дозы вводят 0,1 мл неразведенной противоботулинической сыворотки. При отсутствии реакции через 30 мин подкожно вводят все назначенное количество сыворотки.

В случае положительной реакции на одну из вышеуказанных доз сыворотку не вводят!

Лечебная доза противоботулинической сыворотки составляет 10 000 МЕ типов А и Е и 5000 МЕ типа В. При неизвестном типе токсина, вызвавшем заболевание, одновременно вводят все 3 типа противоботулинической сыворотки (А, В и Е). Если тип токсина известен, а также после идентификации его,

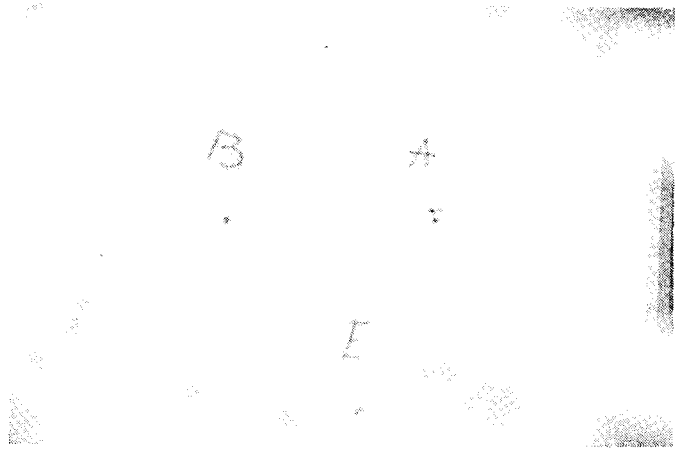


Рис. 13. Аллергическая реакция на подкожное введение 0,1 мл неразведенной противоботулинической сыворотки типа А и В. На месте введения имеется папула, окруженная большой зоной гиперемии. Снимок сделан через 15 мин после инъекции. Реакции на введение сыворотки типа Е нет.

лечение проводят (или продолжают) только соответствующим типом противоботулинической сыворотки.

Сыворотку вводят внутримышечно под наблюдением врача. Каждый случай применения ее должен быть зарегистрирован в истории болезни с указанием даты, времени введения, номера серии, названия изготовившего института, количества введенной сыворотки и способа введения.

При тяжелом течении ботулизма сыворотку вводят каждые 6—8 ч по 10 000 МЕ типов А и Е и по 5000 МЕ типа В. На 2—3-й день серотерапии кратность введения может быть снижена до 2 раз в сутки. Длительность курса серотерапии не должна пре-



вышать 4 дней. Вне зависимости от динамики обратного развития болезни считаем необходимым и достаточным введение за весь курс лечения 80 000—90 000 МЕ противоботулинической сыворотки типов А и Е и 40 000—45 000 МЕ типа В. Дальнейшее наращивание курсовых доз не приводит к достоверно лучшим результатам в плане исходов основного заболевания, но резко увеличивает частоту возникновения побочных реакций.

При среднетяжелом течении ботулизма наиболее благоприятные результаты достигаются введением больному суммарно 60 000 МЕ противоботулинической сыворотки типов А и Е и 30 000 МЕ типа В при длительности курса серотерапии в пределах 2—3 сут.

При легком течении ботулизма больным, как правило, оказывается достаточным 1—2-кратное введение противоботулинической сыворотки в обычной дозировке, т. е. 10 000—20 000 МЕ противоботулинической сыворотки типов А и Е и 5000—10 000 МЕ типа В на весь курс серотерапии, однако при прогрессировании тяжести процесса дозы и кратность введения противоботулинической сыворотки должны быть увеличены.

Следует отметить, что отрицательный результат исследования крови больного на предмет обнаружения в ней свободно циркулирующего токсина не является поводом к отказу от введения противоботулинической сыворотки, так как, во-первых, применяемые повсеместно лабораторные методы индикации токсина недостаточно чувствительны, а во-вторых, токсин может поступать в кровь неравномерно, ввиду чего токсемия нередко носит периодический характер.

С профилактической целью однократно внутримышечно вводят по 2000 МЕ типов А и Е и 1000 МЕ типа В.

Введение сыворотки иногда сопровождается различными аллергическими реакциями. Эти осложнения бывают 3 типов: немедленная реакция, наступающая сразу после введения сыворотки, ранняя (4—6-й день серотерапии) и отдаленная (на 2-й неделе после начала серотерапии и позже); последние 2 вида осложнений объединяются общим термином «сывороточная болезнь». Эти реакции могут проявляться

появлением лихорадки, озноба, судорог, в виде различных сыпей, аллергических миокардитов, гепатитов и др. Продолжительность подобных явлений составляет от нескольких часов до нескольких недель.

Появление немедленных и ранних реакций требует прекращения серотерапии. Купирование всех 3 видов осложнений проводится с использованием десенсибилизирующих средств в обычных дозировках, включая назначение кортикостероидов (преднизолон, гидрокортизон) в случаях особо тяжелого и (или) длительного течения подобных реакций.

Следует учесть, что серотерапия не всегда оправдывает возложенные на нее надежды. Так, существует мнение о малой эффективности противоботулинической сыворотки при уже развившейся клинической картине заболевания [Латаппа С., 1959; цит. по В. С. Матюковскому и др., 1972], что может быть объяснено быстрым и легким проникновением токсина в ЦНС, в то время как для антитоксических антител ГЭБ оказывается непроницаемым. Создается некоторая биполярность: кровь больного насыщается антителами, в то время как адсорбированный на нервных структурах токсин оказывается для них абсолютно недостижимым. Подобное положение усугубляется еще и относительно поздней госпитализацией больных по профилю (как правило, на 2—4-е сутки от начала заболевания), т. е. в период, когда токсин в их крови в подавляющем большинстве случаев не определяется. С другой стороны, имеются данные о быстром обратном развитии заболевания после введения противоботулинической сыворотки даже на 27-й день от момента появления первых клинических симптомов болезни [Лапицкий М. А. и др., 1967]. Нам кажется, что оценить истинную эффективность и быстроту действия противоботулинической сыворотки исключительно трудно. Дело в том, что сыворотка больным ботулизмом назначается как правило, в комплексе с другими, не менее эффективными терапевтическими мероприятиями, поэтому установить, что именно приводит к прекращению прогрессирования тяжести заболевания, практически невозможно. Ответ на этот вопрос может быть дан только при сравнении результатов, полученных при ведении двух статистически однородных групп

больных ботулизмом по классической схеме (с использованием противоботулинической сыворотки и без назначения сыворотки), однако в доступной нам литературе подобных работ не встретилось. Зная, однако, что американские клиницисты к противоботулиническим сывороткам относятся негативно и назначают ее крайне редко, можно сделать вывод, что явного терапевтического эффекта противоботулиническая сыворотка не оказывает, так как при сравнении показателей летальности по всей территории США и СССР за последние годы статистически достоверных различий не выявлено. Такой анализ является, естественно, ориентировочным, но он согласуется и с нашими данными: ни в одном из наблюдавшихся нами тяжелых случаях ботулизма введение противоботулинической сыворотки не привело к быстрому обратному развитию процесса и не способствовало стабилизации состояния, если болезнь имела тенденцию к явному прогрессированию.

Приводим клинический пример.

Больная Е., 40 лет, поступила в инфекционное приемное отделение городской клинической больницы в 22 ч 45 мин 16.01.82 г. с жалобами на слабость, сухость во рту, затруднения при глотании даже воды, гнусавость голоса, двоение в глазах.

Заболела утром этого же дня, когда появились «пелена» перед глазами, слабость. В середине дня присоединилось двоение предметов, к 18 ч появились гнусавость голоса, дизартрия, затруднения при глотании. Машиной «скорой помощи» госпитализирована.

*Эпидемиологический анамнез.* Вечером 15.01.82 г. и утром 16.01.82 г. ела грибы домашнего консервирования.

При поступлении общее состояние больной было оценено как тяжелое. Тахипноэ достигало 32 в 1 мин, ЧСС — 102 в 1 мин, АД — 18,7/10,7 кПа (140/80 мм рт. ст.). Голос гнусавый, дизартрия. При глотании воды поперхивается. Язык обложен серо-коричневым налетом, сухой, малоподвижный. Выраженный мидриаз со снижением зрачковых реакций. Движения глаз резко ограничены во все стороны.

Больной начат комплекс классических терапевтических мероприятий, включивший в себя промывание желудка и кишечника, внутривенную дезинтоксикационную терапию с использованием коллоидных и кристаллоидных растворов, введение левомицетина сульфата натрия и др. (более подробно о комплексе терапевтических мероприятий см. гл. 7). В 0 ч 20 мин 17.01.82 г., после определения чувствительности к лошадиному белку, внутримышечно введено по 20 тыс. МЕ противоботулинической сыворотки типа А и Е и 10 тыс. МЕ типа В. Несмотря на проводимую терапию, состояние больной продолжало прогрессивно ухудшаться: бульбарные и дыхательные расстройства нарастали. В 8 ч

17.01.82 г. была повторно внутримышечно введена противоботулиническая сыворотка в той же дозировке, однако стабилизировать прогрессирование симптоматики не удалось: через 2 ч (в 10 ч) состояние больной оценивалось уже как очень тяжелое. Для решения вопроса о переводе больной в реанимационное отделение (ввиду возможной необходимости в ИВЛ), больной вызвана реанимационная бригада. В этот момент у больной произошла внезапная остановка дыхания. Экстренные реанимационные мероприятия (дыхание изо рта в рот, интубация, ИВЛ, непрямой массаж сердца), проводившиеся в течение 10 мин, оказались неэффективными. Была констатирована смерть.

Следует отметить, что попытки повысить эффективность серотерапии путем увеличения разовых доз, кратности введения или длительности курса сывороточного лечения не только не способствуют ускорению процесса выздоровления, но, в свою очередь, резко повышают риск развития сывороточной болезни.

Приводим клинический пример.

Больная А., 37 лет, поступила в инфекционное приемное отделение клиники в 9 ч 20.10.77 г. в тяжелом состоянии. Заболела 5 дней назад, через 12 ч после употребления в пищу консервированных грибов домашнего приготовления.

Первое введение противоботулинической сыворотки осуществлено в 11 ч (после определения чувствительности к лошадиному белку) в дозах: типа А и Е по 20 тыс. МЕ, типа В — 10 тыс. МЕ. Однако состояние пациентки продолжало быстро ухудшаться, появились и стали нарастать признаки ОДН, в связи с чем переведена в реанимационное отделение В 12 ч 30 мин из-за выраженной неадекватности спонтанного дыхания была переведена на ИВЛ, которая продолжалась 18 сут.

Введение поливалентной сыворотки в прежней дозировке каждые 6 ч продолжалось и в течение следующих суток. После получения из городской СЭС сообщения о выделении из крови больной токсина типа А пациентке в течение 8 дней вводили противоботулиническую сыворотку типа А каждые 8 ч.

Всего за 10 дней пребывания в стационаре получила 480 тыс. МЕ противоботулинической сыворотки типа А, 100 тыс. МЕ — типа Е и 50 тыс. МЕ — типа В. Однако состояние больной улучшалось крайне медленно. Только к 13-му дню госпитализации заметилась тенденция к регрессированию неврологической симптоматики, стало постепенно восстанавливаться спонтанное дыхание. На этом фоне 03.11.77 г. (14-й день пребывания в стационаре) состояние больной вновь резко ухудшилось: температура тела повысилась до 37,8—38 °С, на коже туловища и верхних конечностей выступила обильная сливная пятнисто-папулезная сыпь, которая на следующий день распространилась и на кожу нижних конечностей. Высыпания сопровождалась сильнейшим зудом. Описанные проявления сывороточной болезни удалось быстро (в течение суток) ликвидировать внутривенным введением антигистаминных средств и преднизолона.

В последующем состояние больной стало медленно, но непрерывно улучшаться.

Выписана домой в удовлетворительном состоянии только на 54-й день пребывания в стационаре.

Данный пример свидетельствует о том, что, с одной стороны, серотерапия не смогла предотвратить развитие ОДН и не способствовала укорочению сроков пребывания пациентки в стационаре, а с другой — привела к возникновению сывороточной болезни. По нашим данным, процент осложнений серотерапии в различные периоды наблюдений иногда достигал 30—33 %, никогда не опускаясь ниже 9,54 %. Это вполне согласуется с результатами, полученными американскими авторами (табл. 9).

Таблица 9

**Побочные реакции на введение противоботулинической сыворотки**

[Merson M. et al., 1974]

| Побочная реакция        | Тип антитоксина |     |                           | Итого |
|-------------------------|-----------------|-----|---------------------------|-------|
|                         | АВ              | АВЕ | АВ и АВЕ или Е + АВ + АВЕ |       |
| Острые реакции          | 4               | 1   | 2                         | 7     |
| Сывороточная болезнь    | 1               | 2   | 2                         | 5     |
| Неспецифические реакции | 1               | 1   | 0                         | 2     |
| Всего реакций           | 6               | 4   | 4                         | 14    |
| Число пациентов         | 20              | 26  | 22                        | 68    |

Следует отметить, что профилактическое введение сыворотки также не всегда эффективно. В работе Б. П. Богомолова и соавт. (1971) дается описание группового заболевания ботулизмом, во время которого 2 пациенткам из 3 с профилактической целью была введена поливалентная противоботулиническая сыворотка в дозах 25 000 и 40 000 АЕ соответственно, однако эта мера не предотвратила последующего развития заболевания.

Беспристрастный анализ положительных и отрицательных сторон действия противоботулинической

сыворотки позволяет сделать вывод, что лечебные возможности сыворотки несколько преувеличены. К подобному заключению приходят, видимо, и зарубежные клиницисты: в изданиях Центра контроля за заболеваемостью (США, Атланта) решение вопроса о назначении противоботулинической сыворотки в каждом конкретном случае отводится на усмотрение лечащего врача с обязательным напоминанием, что риск осложнений серотерапии может значительно превышать ее терапевтический эффект.

Важное место в терапии ботулизма принадлежит неспецифической дезинтоксикационной терапии, основанной на внутривенном введении под контролем диуреза, гематокритного числа, центрального венозного давления (ЦВД), больших объемов различных кристаллоидных и коллоидных растворов с одновременной медикаментозной стимуляцией диуреза. Так, по нашим данным, наилучшие результаты при лечении больных с тяжелыми формами ботулизма достигались при введении им в период наибольшей выраженности симптоматики 2,5—3,5 л жидкости в сутки, в состав которой может входить до 400 мл гемодеза или до 800 мл реополиглюкина. Естественно, что объем теряемой жидкости (диурез, застойное содержимое желудка и др.) должен полностью соответствовать вводимому количеству растворов — задержка жидкости в организме больного недопустима.

Учитывая, что больные с тяжелыми формами ботулизма в связи с угрозой развития ОДН, как правило, находятся в реанимационных отделениях или блоках интенсивной терапии, для введения больших объемов инфузионных сред целесообразно осуществлять пункцию подключичной вены с установкой постоянного катетера, который может быть использован и для контроля за величиной ЦВД. Не следует делать попыток введения постоянного подключичного катетера в условиях общих инфекционных отделений, так как его нормальное функционирование требует постоянного контроля со стороны специально подготовленного персонала, в то время как неправильный уход за катетером чреват возможностью развития целого ряда осложнений, вплоть до летальных исходов.

Инфузионная дезинтоксикационная терапия тесно переплетается с вопросом обеспечения больного необходимым количеством питательных веществ. При резком угнетении акта самостоятельного глотания и при отсутствии застойных явлений в желудке питательные вещества должны вводиться через назогастральный зонд. Однако при выраженном ослаблении моторики желудка и наличии в нем застоя необходимый калораж (не менее 2000 ккал/сут) должен обеспечиваться парентеральными питательными смесями, важное место среди которых принадлежит 5 % и 10 % растворам глюкозы, тем более что их реактогенность минимальна.

Более или менее эффективные попытки воздействия на уже развившиеся патологические процессы, вызванные токсином *Cl. botulinum*, представляют собой вторую сторону проблемы терапии больных ботулизмом.

Исходя из бытующего и до настоящего времени представления об угнетении токсином выброса ацетилхолина на периферическом окончании нервного проводника, некоторыми авторами было предложено вводить больным ботулизмом гуанидина гидрохлорид *per os* в дозах до 15—35 мг/(кг·сут) [Krupp M., Chatton M., 1979], что связано со способностью данного вещества облегчать прохождение импульса через зону мионеврального соединения. Однако эффективность этого мероприятия более чем сомнительна, если учесть, что явные положительные результаты наблюдаются крайне редко [Моррисон В. В., 1980; Cherington M., Ryan D., 1970; Richer K., Doll W., 1970; Cherington M., Ginsberg S., 1971; Cherington M., Greenburg H., 1971; Faich G. et al., 1971; Robineau M. et al., 1971; Ryan D., Cherington M., 1971]. В то же время сам препарат далеко не безвреден: имеются данные о повреждающем действии гуанидина на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и об угнетении им гемопоеза [Михайлов В. В., 1980]. Все сказанное выше относится и к препаратам типа ингибиторов ацетилхолинэстеразы, таким, как прозерин. Введение подобных веществ больным ботулизмом не приводит ни к ускорению обратного развития паралитического синдрома, ни к снижению числа неблагоприятных исходов.

Не оказали должного эффекта и попытки борьбы с развитием ОДН путем назначения больным ботулизмом веществ, стимулирующих дыхательный центр (типа лобелина или цититона), так как в патогенезе развития недостаточности дыхания при ботулинической интоксикации лежит угнетение функции больших мотонейронов, иннервирующих дыхательную мускулатуру, а не нарушения функционирования дыхательного центра.

Важнейшей вехой на пути поиска эффективных способов лечения ботулизма явилось использование ИВЛ. Первые попытки лечения расстройств дыхания при ботулизме с помощью боксовых респираторов сделаны Н. Rosen и N. Gordon в 1938 г. и W. Watson в 1939 г. [Попова Л. М., 1964]. Однако полученные результаты в связи с низким уровнем техники того времени оставляли желать лучшего [Попова Л. М., 1969]. Дальнейшая работа по повышению эффективности метода ИВЛ и прогресс в области инженерной мысли привели к резкому снижению летальности: больные ботулизмом, обреченные на гибель в условиях отсутствия или неадекватности спонтанного дыхания [Матвеев К. И., 1949], получили возможность жить «за счет аппарата», так как в основной своей массе неблагоприятные исходы при ботулизме были обусловлены именно остановкой дыхания [Покровский В. И., 1977; Лазарев Б. Н. и др., 1980].

Кроме компенсации нарушенных функций внешнего дыхания, ИВЛ предоставляет широкие возможности для проведения быстрой и эффективной санации бронхиального дерева [Кассиль В. Л., Рябова Н. М., 1977; Зильбер А. П., 1978], что особенно актуально при ботулизме в связи с склонностью к аспирациям и обтурациям бронхов [Попова Л. М. и др., 1969; Матковский В. С. и др., 1972; Михайлов В. В., 1980]. В настоящее время можно утверждать, что эффективность дыхательной реанимации при ботулизме очень высока. Летальные исходы при этом заболевании следует рассматривать как неоправданные медицинские потери, если при клинической картине ОДН не используется методика ИВЛ [Попова Л. М., 1969].



Однако не следует считать, что с введением в клиническую практику ИВЛ проблемы, связанные с лечением больных ботулизмом, разрешились: среди больных, находящихся на ИВЛ, показатели летальности могут достигать 45 % [Кассиль В. Л., Рябова Н. М., 1977] и более. ИВЛ как мера, спасающая жизнь больного, требуется только при экстренных ситуациях, таких, как ОДН. ИВЛ предотвращает катастрофу, устраняя респираторные ацидоз и гипоксию, однако вторичные следствия этой методики могут несколько дискредитировать успехи, достигнутые на первых этапах [Зильбер А. П., 1978]. Выше указывалось, что ИВЛ не оказывает положительного влияния на тканевую гипоксию при ботулизме (следствием которой являются дегенеративные процессы в больших мотонейронах передних рогов спинного мозга и в мышцах), не снижает уровня гиперкатехоламинемии, не восстанавливает моторику желудочно-кишечного тракта. Можно думать, что ИВЛ не останавливает процесса развития болезни, а лишь замещает на время утраченные функции внешнего дыхания. В пользу такого утверждения говорит необходимость в длительной дыхательной реанимации при ботулизме [Кассиль В. Л., Рябова Н. М., 1977]. Описаны случаи, когда ИВЛ по витальным показаниям продолжалась 90 дней [Марченко Л. А., 1970]. Такая длительность приводит к тому, что отрицательные стороны этой методики начинают выступать особенно ярко. Так, при длительной ИВЛ растяжимость легких постепенно снижается, что объясняется ателектазированием различных зон легких в связи с нарушением дренажной функции дыхательных путей, деструкцией сурфактанта и интерстициальным отеком легких [Кассиль В. Л., 1974]. Кроме того, в отличие от спонтанного дыхания, при искусственном вдохе в легких увеличивается объем воздуха, но уменьшается объем крови, что является следствием нагнетания воздуха в легкие под давлением. При этом меняется общее отношение вентиляции к кровотоку в легких [Neigonimus T., 1975], что выражается в увеличении физиологического мертвого пространства, альвеолярного шунта и в снижении эффективного легочного объема [Зильбер А. П., 1978]. При ИВЛ по принципу вдувания нарушается присасывающее действие

грудной клетки, обеспечивающее значительную часть венозного возврата к сердцу при естественном вдохе [Зильбер А. П., 1978]. Хотя различные компенсаторные механизмы и способны обеспечивать адекватное кровообращение на протяжении многих часов, дней, месяцев и даже десятков лет [Шик Л. Л., Канаева Н. Н., 1980; Cristensen S. et al., 1975], но при сопутствующих нарушениях сердечно-сосудистой системы, что закономерно имеет место при ботулизме [Бунин К. В., Пак С. Г., 1969; Матковский В. С. и др., 1972; Гнутов И. Н., Гнутова Р. В., 1975], ИВЛ с неудачно подобранными режимами может вызвать опасные для жизни гемодинамические расстройства [Зильбер А. П., 1978]. Возникают они и вследствие того, что ИВЛ вносит дисбаланс в работу правой и левой половин сердца, вытесняя кровь из легких на высоте вдоха в левое предсердие и противодействуя выбросу крови из правого желудочка [Кассиль В. Л., Рябова Н. М., 1977].

Не менее важным является признание факта, что ИВЛ, особенно длительная, нарушает регуляцию дыхания и препятствует восстановлению спонтанной вентиляции, так как извращается эффект рецепторов растяжения легких и грудной стенки, посылающих информацию в дыхательный центр и регулирующих смену вдоха и выдоха [Зильбер А. П., 1977].

В заключение следует отметить, что, так как длительная ИВЛ проводится только через трахеостомическую канюлю [Попова Л. П. и др., 1969; Марченко Л. А., 1970; Neigomitus T., 1975], то вполне возможны (и нередко имеют место) такие нежелательные эксцессы, как кровотечение из трахеостомической раны [Кассиль В. Л., Рябова Н. М., 1977] или ее нагноение, воспалительные, ишемические и некротические изменения эпителия трахеи, вызванные давлением на него трахеостомической канюли, и даже последующий стеноз трахеи [Зильбер А. П., 1978].

В подтверждение изложенным выше теоретическим выкладкам приводим соответствующие клинические наблюдения, позволяющие дать оценку эффективности лечения больных ботулизмом в условиях городских реанимационных отделений.

За период 1974—1981 гг. в реанимационных отделениях мы наблюдали 34 больных с тяжелыми фор-

мами ботулизма (мужчин — 12, женщин — 22). Средний возраст составил 40,7 лет с колебаниями от 19 до 70 лет.

Заболевание у всех пациентов было связано с употреблением в пищу продуктов домашнего приготовления. Консервированные грибы послужили причиной болезни в 24 наблюдениях, рыба (соленая, вяленая) — в 9. У 1 больного причина заболевания не установлена. Диагноз подтвержден обнаружением токсина в продуктах питания или в сыворотке крови у 22 пациентов; типом А токсина было вызвано 12 заболеваний, типом В — 9, типом Е — 1. У 12 больных диагноз ботулизма поставлен на основании типичной клинической картины и эпидемиологического анамнеза.

Инкубационный период составил в среднем  $19,9 \pm 2,4$  ч с колебаниями от 5 до 48 ч.

Во всех наблюдениях заболевание начиналось остро. У 21 больного в начале заболевания имели место кратковременные расстройства стула, тошнота и рвота (2—3 раза), которые в последующие сутки сменялись стойким запором. Неврологическая картина появлялась спустя 10—14 ч от начала болезни. У 7 больных заболевание началось с расстройства зрения, и у 6 одновременно появился весь комплекс неврологических и диспепсических проявлений болезни.

Сроки госпитализации больных в профилированное отделение составили  $2,1 \pm 0,4$  сут от начала заболевания с колебаниями от 1 до 7 дней. До поступления у 14 пациентов имела место ошибочная диагностика: ботулизм принимался за пищевую токсикоинфекцию, гипертонический криз, нарушение мозгового кровообращения, острую респираторную вирусную инфекцию.

При поступлении состояние 27 больных было оценено как тяжелое, причем 3 пациента были доставлены в реанимационное отделение уже находящимися на аппаратном дыхании. Состояние 7 больных при поступлении определено как состояние средней тяжести, однако в течение короткого времени (2—8 ч), несмотря на проводимую терапию, состояние их продолжало ухудшаться и по истечении указанного срока было расценено как тяжелое.

Тяжесть заболевания обуславливалась симптомами грубого поражения нервной системы (парезы, параличи) и развивающейся ОДН.

Больные жаловались на резкую слабость, сухость во рту, туман и «мелькание мушек» или «сетку» перед глазами, тяжесть в веках, затруднение или полную невозможность глотания как твердой, так и жидкой пищи, изменение голоса (охриплость) и артикуляции, задержку стула, неприятные ощущения в области живота (чувство переполнения, тяжесть), чувство нехватки воздуха.

При поступлении у 25 пациентов на фоне отсутствия клинически выраженных вторичных микробных изменений отмечался субфебрилитет в пределах  $37,1 \pm 37,3$  °С; у 3 пациентов, поступивших в отделение уже с ИВЛ, лихорадка была вызвана пневмоническими очагами; у остальных 6 пациентов лихорадка отсутствовала.

При общем осмотре обращала на себя внимание бледность больных. При отсутствии вторичных микробных осложнений физикальные изменения в легких не определялись, однако дыхание было поверхностным и учащалось по мере прогрессирования дыхательной недостаточности.

Изменения сердечно-сосудистой системы заключались в приглушении сердечных тонов и тахикардии в пределах  $93,3 \pm 6,4$  удара в 1 мин. Изменения артериального давления имели различный характер. Так, у 20 пациентов оно имело тенденцию к снижению в основном за счет систолического компонента, что в среднем составило  $14,4 \pm 0,4/9,4 \pm 0,3$  кПа ( $108,3 \pm 3,2/70,8 \pm 2,4$  мм рт. ст.). У 8 больных артериальное давление было повышенным до  $20,1 \pm 0,6/11,9 \pm 0,5$  кПа ( $150,8 \pm 4,1/89,1 \pm 3,6$  мм рт. ст.); в анамнезе у 5 пациентов этой группы имела место гипертоническая болезнь II—III стадии. У 6 больных артериальное давление с самого начала болезни было нестабильным.

Слизистые оболочки ротовой полости были суховатыми или сухими у всех больных; налет на языке имел белый, бело-желтый или коричневый цвет. У 21 больного отмечалось умеренное вздутие живота. У всех пациентов перистальтика была ослаблена и отмечалась задержка стула.

Неврологические изменения у всех 34 пациентов были близки к классическим описаниям таковых как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Имелся выраженный парез VII (лицевого) нерва по периферическому типу, что делало лицо больных амимичным, маскообразным; наблюдались сглаженность носогубных складок, невозможность нахмурить брови или оскалить зубы. Выраженное сужение глазных щелей наблюдалось у 31 больного, у 23 — вплоть до полного птоза. Резкое ограничение движений глазных яблок во все стороны было у 25 пациентов; полная неподвижность — у 6. Выраженный мириаза со снижением зрачковых реакций на свет, конвергенцию и аккомодацию имел место у 32 больных, причем у 9 наблюдалась полная наружная и внутренняя офтальмоплегия. Только у 2 больных глазная симптоматика была относительно мало выраженной.

Нарушение глотания как твердой, так и жидкой пищи имело место у всех пациентов, причем 26 из них не могли проглотить даже слюну. Дисфония, дизартрия являлись обязательными симптомами; у 8 больных наблюдались анартрия и афония. Ограничение движений мягкого неба также отмечалось у всех пациентов, вплоть до полной его неподвижности у 19 из них.

Изменения рефлекторной сферы заключались в нерезком снижении глубоких сухожильных рефлексов на фоне диффузной мышечной гипотонии. Глоточный рефлекс был резко снижен у 11 больных, отсутствовал — у 23. При отсутствии вторичных изменений ЦНС (отек мозга, глубокая гипоксия) нарушения чувствительности и патологические рефлексы не регистрировались.

Лабораторные и инструментальные методы исследования в целом были малоинформативны, а наблюдаемые отклонения от нормы не являлись специфичными. Так, в общем анализе крови уже на ранних этапах болезни выявлялось статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение процентного числа лимфоцитов до  $9,5 \pm 1,5$  % при отсутствии изменений других показателей гемограммы.

В общем анализе мочи при отсутствии вторичных микробных осложнений в почках нарушения

заключались в появлении белка в пределах  $0,95 \pm \pm 0,24$  мг/л.

В биохимическом анализе крови существенных отклонений от нормы не было, за исключением некоторого снижения содержания сывороточного железа, в среднем до  $11,1 \pm 2,1$  мкмоль/л, что имело место у 20 пациентов.

Изменения на ЭКГ также были неспецифичны. У всех больных регистрировалась синусовая тахикардия; у 19 пациентов имелись указания на недостаточное кровоснабжение миокарда. У 4 больных с гипертонической болезнью на ЭКГ регистрировались признаки гипертрофии левого желудочка. При присоединении тяжелых пневмоний на фоне ИВЛ на ЭКГ появлялись изменения, говорящие о перегрузке правого желудочка.

Основными показателями к переводу больных ботулизмом в реанимационное отделение из инфекционного являлись:

— признаки нарастающей ОДН (жалобы на чувство нехватки воздуха, цианоз или гиперемия кожных покровов, тахипноэ свыше 30 в 1 мин, тахикардия более 100 в 1 мин);

— выраженный паралитический синдром и особенно глубокие бульбарные нарушения (отсутствие или малая эффективность кашлевого толчка, затруднения при глотании даже слюны, афония, анартрия).

Следует отметить, что трудность проведения функционального исследования легких (как объективного критерия глубины дыхательных нарушений) в условиях общего отделения и возможность внезапной остановки дыхания у больных с тяжелыми формами ботулизма дала основание считать подлежащими переводу в реанимационное отделение тех пациентов, которые предъявляли жалобы на нехватку воздуха или затруднения при дыхании, даже при отсутствии объективных симптомов ОДН.

В реанимационном отделении полностью выполнялся тот комплекс классических терапевтических мероприятий, который принят при лечении больных ботулизмом (серотерапия, введение дезинтоксикационных растворов, антибактериальная терапия и др.). Дать точный статистический анализ суммарным дозам введенной противоботулинической сыворотки не

представляется возможным по целому ряду причин. Так, в 15 наблюдениях после 2—4 дней введения поливалентной сыворотки был установлен тип токсина, и в дальнейшем продолжалось введение только моновалентной сыворотки. У 7 больных к моменту госпитализации тип токсина уже был известен, и они получали только моновалентную противоботулиническую сыворотку. В целом следует отметить, что при неизвестном типе токсина все больные получали (с первого дня госпитализации) поливалентную противоботулиническую сыворотку 4 раза в день в дозах: типы А и Е — по 20 000 МЕ, тип В — по 10 000 МЕ с постепенным снижением дозы и кратности введения по мере регрессирования неврологической симптоматики. Сыворотка всем больным вводилась только внутримышечно. В среднем (для выздоровевших больных) длительность введения сыворотки составила  $5,4 \pm 0,7$  сут. Максимальная длительность курса серотерапии равнялась 10 дням у больной с ботулизмом типа А. За этот период пациентка получила 480 000 МЕ типа А, 100 000 МЕ типа Е и 50 000 МЕ типа В (тип возбудителя был установлен спустя  $\frac{1}{2}$  сут после госпитализации).

Адекватные консервативные терапевтические мероприятия у 8 больных привели сначала к прекращению прогрессирования клинической картины ОДН и неврологической симптоматики, а затем к постепенному обратному развитию процесса. Эти больные переводились в инфекционное отделение на 2—10-е сутки пребывания в отделении реанимации, когда исчезала реальная угроза развития ОДН. ИВЛ этим пациентам не потребовалась.

Приводим клинический пример.

Больной У., 49 лет, поступил в инфекционную клиническую больницу 04.06.81 г. с жалобами на общую слабость, изменение голоса, невозможность глотания твердой пищи, поперхивание при глотании даже малых порций воды, диплопию, периодически возникающее чувство нехватки воздуха.

Заболел остро 7 дней назад (28.05.81 г.), через 48 ч после употребления в пищу соленой рыбы домашнего приготовления. Утром почувствовал слабость, сухость во рту, затруднение дыхания. Осмотрен участковым врачом и направлен на госпитализацию в ЛОР-отделение, где был поставлен диагноз: «Ларингит, функциональный парез обеих половин гортани». 30.05.81 г. (на 3—4-й день болезни) появилась диплопия. Пациент консультирован невропатологом и для уточнения диагноза переведен в тера-

плевническое отделение, где проводилось общеукрепляющее и симптоматическое лечение. Однако состояние и самочувствие продолжали ухудшаться, неврологические расстройства нарастают. 04.06.81 г консультантом-инфекционистом заподозрен ботулизм, и больной немедленно переведен в инфекционную больницу.

При поступлении в приемное отделение общее состояние расценено как состояние средней тяжести. Дыхание свободное, ослабленное слева в нижних отделах, ЧДД — 24 в 1 мин. Сердечные тоны приглушены, ЧСС — 78 в 1 мин, АД — 17,3/12 кПа (130/90 мм рт. ст.). Язык сухой, обложен бело-желтым налетом. Мягкое небо свисает на корень языка, голос гнусавый. Сужение глазных щелей двухстороннее, но больше выражено справа. Движения глазных яблок ограничены во все стороны. Зрачки расширены, все их реакции резко снижены.

Больному назначена противоботулиническая сыворотка в дозах: типа А и Е по 10 тыс. МЕ, типа В — по 5 тыс. МЕ каждые 6 ч внутримышечно. В связи с аускультативными изменениями в легких вместо левомицетина начато внутримышечное введение пенициллина по 1 млн. каждые 4 ч.

Однако к вечеру первого дня пребывания в инфекционном отделении состояние пациента внезапно резко ухудшилось: развилось чувство нехватки воздуха, лицо стало гиперемированным, дыхание — учащенным (ЧДД — 38 в 1 мин) и поверхностным. Через 2 мин приступ купировался самостоятельно, однако, учитывая возможность прогрессирования клинической картины ОДН и вероятную необходимость применения в последующем ИВЛ, больной переведен в реанимационное отделение.

В течение первых 12 ч пребывания в реанимационном отделении состояние его оставалось относительно стабильным. Несмотря на постоянную ингаляцию кислорода через носовые катетеры, периодически возникали приступы нехватки воздуха, самостоятельно разрешавшиеся через 2—3 мин.

05.06.81 г. состояние ухудшалось: при попытках глотания даже небольших порций жидкости последняя стала выливаться через нос; зрачки еще более расширились и стали полностью ареактивными, нарастала слабость. Больного продолжало беспокоить периодически возникающее чувство нехватки воздуха. Учитывая, однако, что длительность этих приступов не увеличивается, а частота их возникновения не нарастает, от перевода больного на ИВЛ решено было временно воздержаться.

К вечеру того же дня состояние несколько улучшилось. Смог съесть несколько ложек полужидкой пищи, стал более активным.

На следующий день (06.06.81 г.) чувство нехватки воздуха больше не возникало. Неврологическая симптоматика начала подвергаться обратному развитию, а общее состояние больного оценивалось уже как состояние средней тяжести.

К утру 08.06.81 г. состояние больного оценивалось как удовлетворительное. В дальнейшем пребывании в отделении реанимации пациент не нуждался, в связи с чем осуществлен перевод в общее отделение.

На 21-й день стационарного лечения пациент выписан домой в удовлетворительном состоянии без каких-либо остаточных явлений.



Однако у остальных 23 пациентов описанные лечебные мероприятия должного эффекта не оказали. Состояние этих больных продолжало прогрессивно ухудшаться.

При выраженной неадекватности спонтанного дыхания (появление и нарастание цианоза, потливости, уменьшение дыхательных экскурсий грудной клетки, нарастание тахикардии, помрачение сознания) эти больные переводились на ИВЛ. Показаниями к переводу больных на ИВЛ являлись:

- апноэ;
- тахипноэ более 40 в 1 мин, нарастание бульбарных расстройств;
- наличие гипоксемии и гиперкапнии;
- прогрессирующая гипокапния, снижение жизненной емкости легких до величины дыхательного объема.

ИВЛ проводилась стационарными дыхательными аппаратами РО-5 и РО-6.

Режимы ИВЛ подбирались каждому больному строго индивидуально, однако в среднем больным ботулизмом приходилось проводить ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции ( $P_{CO_2}$  капиллярной крови в пределах 3,3—3,7 кПа). Если при этом у больного сохраняется низкий уровень напряжения кислорода в артериальной или капиллярной крови ( $P_{O_2}$  в артериальной крови  $< 12$  кПа;  $P_{O_2}$  в капиллярной крови  $< 9,3$  кПа), то это может указывать на присоединившуюся пневмонию. В подобных случаях целесообразно проводить ИВЛ с постоянным положительным давлением (ППД) до +7, +10 мм вод. ст. При этом следует отметить, что повышение ЦВД на 0,196—0,294 кПа (20—30 мм  $H_2O$ ) является закономерным следствием ППД и не может служить основанием для отказа от данной методики.

При отсутствии адекватного спонтанного дыхания и необходимости длительной ИВЛ больным производилась трахеостомия, что облегчало ревизию и санацию бронхиального дерева.

- Контроль адекватности ИВЛ включал в себя:
- исследование газового состава крови и КОС;
  - контроль параметров вентиляции;
  - контроль состояния гемодинамики;

— контроль состояния кожных покровов (цвет, влажность);

— аускультацию легких.

Важным элементом комплексной терапии больных ботулизмом, находящихся на ИВЛ, является уход, включающий в себя следующие мероприятия:

— туалет дыхательных путей (аспирация мокроты и увлажнение дыхательных путей);

— аэрозольные ингаляции муколитических и антибактериальных препаратов;

— санационную бронхоскопию с лаважем трахеобронхиального дерева;

— вибрационный массаж грудной клетки;

— поворачивание больных с боку на бок в целях профилактики пролежней, уменьшения застоя крови в малом круге кровообращения и для улучшения дренажа бронхов;

— автоматическое раздувание легких повышенным объемом дыхательной смеси каждые 7—10 мин через определенное количество дыхательных циклов;

— обработка кожных покровов антисептическими жидкостями.

Большое внимание уделялось обеспечению полноценного зондового (или парентерального) питания, контролю деятельности кишечника и почек. В течение первых 4—5 сут ИВЛ, а также при присоединении пневмонии (или при подозрении на ее развитие), проводилась ежедневная рентгенография органов грудной клетки.

Больные находились под постоянным мониторингом наблюдением с непрерывной регистрацией ЧДД, ЧСС и температуры тела. Система «тревоги», срабатывающая при выраженных изменениях этих показателей, обеспечивала своевременность мероприятий, направленных на ликвидацию возникших нарушений.

Показаниями к прекращению ИВЛ [Касиль В. Л., Рябова Н. М., 1977] являлись:

— восстановление адекватного спонтанного дыхания;

— исчезновение или резкое уменьшение неврологической симптоматики;

— отсутствие лихорадки, интоксикации и прогрессирования воспалительных изменений в легких;

— 8 % и менее разница в насыщении крови кислородом при ИВЛ со 100 % кислородом и при спонтанном дыхании воздухом;

— хорошая реакция на ингаляцию кислорода.

Процесс отключения больных от аппарата ИВЛ осуществлялся постепенно, под контролем общего состояния больных с постоянной регистрацией основных жизненных показателей организма (ЧДД, ЧСС, артериальное давление), КОС и газового состава крови, и представлял собой трудный и длительный процесс. Первые периоды спонтанного дыхания не превышали 5—10 мин, после чего вновь требовалось возобновлять ИВЛ. В последующем периоды самостоятельного дыхания увеличивались, а длительность ИВЛ между ними сокращалась. В среднем период от первых попыток перевести больного на спонтанное дыхание до полного отключения его от аппарата составил  $3,8 \pm 0,4$  сут.

Длительность ИВЛ у больных была различной и составила для выживших  $10,0 \pm 2,6$  сут с колебаниями от 2 до 20 дней.

Деканюлирование производилось только при полной адекватности спонтанного дыхания и условии восстановления акта глотания.

На 2—3-е сутки после деканюлирования больные переводились в инфекционное отделение.

Суммарный койко-день для выживших пациентов составил  $40,4 \pm 4,1$  дня.

Приводим клинический пример.

Больная П., 49 лет, поступила в приемное отделение в 3 ч 05.01.81 г. с жалобами на резкую слабость, боли в надчревной области, сухость во рту, затрудненное глотание как твердой, так и жидкой пищи, диплопию.

Заболела остро в 16 ч 04.01.81 г. — беспокоили головокружение, боли в верхних отделах живота, тошнота, неоднократная рвота. Несколько позже появилась диплопия. Самостоятельно промыла желудок раствором натрия хлорида, однако положительного эффекта получено не было. Вызвала машину «скорой помощи», врачом которой, учитывая высокое АД (18,7/14,7 кПа — 140/110 мм рт. ст.), была сделана инъекция гипотензивных средств. Состояние продолжало ухудшаться — появилось затруднение при глотании, нарастала слабость. В 0 ч 05.01.81 г. повторно вызвана машина «скорой помощи», и больная направлена в инфекционную больницу, где сразу диагностирован ботулизм и немедленно осуществлен перевод в инфекционную клинику.

Из анамнеза известно, что 03.01.81 г. с 19 до 23 ч больная находилась в гостях, где ела балык и черную икру домашнего

приготовления. Одновременно заболели еще 6 человек гостей, которые также были госпитализированы в клинику.

Из перенесенных болезней: гипертоническая болезнь III стадии, 3 инсульта (в связи с чем имеет инвалидность II группы).

При поступлении общее состояние тяжелое. Вяла, адинамична. Кожа и слизистые оболочки ротовой полости бледные. В легких умеренно ослабленное дыхание, ЧДД — 20 в 1 мин. Сердечные тоны приглушены, ЧСС — 74 в 1 мин. АД 18/11,3 кПа (135/85 мм рт. ст.). Живот не вздут, чувствителен в надчревной области. Язык сухой, обложен серым налетом. В неврологическом статусе отмечаются сужение глазных щелей, сглаженность носогубных складок (больше справа), легкое ограничение движений глазных яблок во все стороны, мидриаз, отсутствие реакций зрачков на свет. Мягкое небо ограничено подвижно. Жидкость глотает с трудом. Выраженная мышечная гипотония, анизорефлексия.

Больной сделаны промывание желудка, очистительная клизма, назначена поливалентная противоботулиническая сыворотка в дозах 20 тыс. МЕ типа А и Е и 10 тыс. МЕ — типа В 3 раза в сутки, левомецетина сукцинат натрия по 1 г 3 раза в сутки внутримышечно, начата массивная дезинтоксикационная терапия с использованием кристаллоидных и коллоидных растворов. Однако, несмотря на активные терапевтические мероприятия, состояние больной в течение дня продолжало ухудшаться: появились и стали нарастать жалобы на чувство нехватки воздуха, лицо пациентки приобрело цианотичный оттенок, тахипноэ достигло 32 в 1 мин. Аускультативно в нижних отделах легких стало регистрироваться ослабленное дыхание; тахикардия достигла 110 в 1 мин, АД снизилось до 14,7/10,7 кПа (110/80 мм рт. ст.).

Учитывая отрицательную динамику в течении процесса, больная через 18 ч от момента госпитализации была переведена в отделение реанимации. К этому моменту ей было введено по 60 тыс. МЕ противоботулинической сыворотки типа А и Е и 30 тыс. МЕ — типа В.

В течение первых 4 ч пребывания в отделении реанимации состояние пациентки оставалось относительно стабильным: нарастания признаков ОДН и прогрессирования бульбарных расстройств не отмечалось. Однако в 1 ч 30 мин 06.01.81 г. произошла внезапная остановка дыхания. Произведена немедленная интубация трахеи и начата ИВЛ аппаратом РО-5 в следующих параметрах: ЧДД — 22 в 1 мин; дыхательный объем (ДО) — 1000 мл; МОД — 22 л;  $O_2$  — 6 л/мин). Учитывая возможную необходимость в длительной ИВЛ, в 3 ч 06.01.81 г. больная трахеостомирована; несколько изменен режим вентиляции; ЧДД — 24 в 1 мин; ДО — 1000 мл; минутный объем дыхания (МОД) — 24 л;  $O_2$  — 7 л/мин. Состояние больной оставалось тяжелым, но прогрессирования бульбарных расстройств не наблюдалось. Базисная терапия продолжалась в полном объеме, 3 раза введено по 150 мл сухой плазмы 0(1) группы, дважды проведена фибробронхоскопия с целью санации бронхиального дерева. Из трахей аспирировалось умеренное количество слизистой мокроты с примесью крови. К вечеру 06.01.81 г., учитывая жалобы на чувство нехватки воздуха, появление влажных хрипов в нижних отделах обоих легких (несмотря на отсутствие рентгенологической картины пневмонии), режим ИВЛ был изменен на таковой с ППД со следующими параметрами: ДО — 650 мл, МОД — 23 л, ППД — 8 см  $H_2O$ . В тече-

ние следующих суток (07.01.81 г.) состояние больной практически не изменялось и оставалось тяжелым. ИВЛ проводилась в тех же параметрах. Частота пульса находилась в пределах 90—100 уд/мин, АД 18/12 кПа (135/90 мм рт. ст.). Неврологические изменения не прогрессировали. Самостоятельного стула не было. После очистительной клизмы отошли газы и небольшое количество каловых масс.

08.01.81 г. состояние больной оставалось тяжелым, однако наметилась четкая положительная динамика неврологических нарушений. Стала лучше видеть, практически исчез птоз, расширились движения глазных яблок во все стороны, стала легче глотать жидкость, оживилась перистальтика. В легких определялись единичные влажные хрипы, ИВЛ в прежнем режиме. За сутки выпила самостоятельно 400 мл жидкости.

09.01.81 г. состояние больной оставалось еще тяжелым, но явная тенденция к улучшению сохранялась. Стала более активна, контактна, отмечала улучшение самочувствия. Начаты успешные попытки отключения больной от респиратора. В течение часа находилась на спонтанном дыхании. На 30-й минуте вентиляционные показатели составили: ЧДД — 27 в 1 мин; ДО — 250 мл; МОД — 7500 мл; ЖЕЛ — 1200 мл. Однако по истечении указанного срока в связи с жалобами на усталость вновь возобновлена ИВЛ. Произведена фибробронхоскопия: слизистая оболочка бронхов I—IV порядков гиперемирована, легко кровоточит, просвет их сужен за счет отека.

10.01.81 г. — 12.01.81 г. — состояние пациентки продолжало улучшаться: периоды спонтанного дыхания увеличивались, неврологическая симптоматика практически редуцировалась. 13.01.81 г. в 11 ч больная деканюлирована. Объем внутривенных введений постепенно сокращался, больная стала хорошо глотать. 07.01.81 г. в состоянии средней тяжести переведена в общее отделение. Выписана на 39-й день пребывания в стационаре без остаточных явлений.

Однако столь «благополучно», как в приведенном выше примере, болезнь протекала далеко не всегда. Напротив, течение тяжелых форм ботулизма без выраженных вторичных осложнений (несмотря на тщательный медицинский контроль, применение самой современной аппаратуры и медикаментов) можно скорее считать исключением, нежели правилом, что существенно сказалось и на исходах процесса. Так, из 26 больных, тяжесть состояния которых потребовала проведения ИВЛ, умерло 16, причем на первый план (как непосредственные причины смерти) выходили именно осложнения основного заболевания, среди которых пневмонии занимали ведущее место.

Приводим клинический пример.

Больная Г., 50 лет, доставлена в клинику на аппаратном дыхании из реанимационного отделения Дубнинской городской больницы 17.04.81 г.

Заболела остро 13.04.81 г., через 40 ч после употребления в пищу грибов домашнего консервирования. Появились слабость, боли в области сердца, повысилось АД до 21,3/13,3 кПа (160/100 мм рт. ст.). С подозрением на инфаркт миокарда госпитализирована в терапевтическое отделение (в анамнезе — ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь II стадии). В отделении диагноз «инфаркт миокарда» отвергнут. Проводившаяся терапия была направлена на снижение артериальной гипертензии. Однако к утру 14.04.81 г. состояние больной ухудшилось: появились головокружение, диплопия. Консультирована невропатологом, который диагностировал нарушение мозгового кровообращения в области ствола мозга. Назначено соответствующее лечение. Однако в течение суток состояние больной продолжало ухудшаться: появились тошнота, рвота, сухость во рту, птоз, парез аккомодации, усилилась диплопия. 15.04.81 г. (на 3-4 день болезни) больная стала предъявлять жалобы на затруднение при дыхании, голос стал хриплым. Диагностирован ботулизм. В 10 ч введена поливалентная противоботулиническая сыворотка типа А, В и Е. В 11 ч 30 мин состояние больной резко ухудшилось, произошла остановка дыхания. Произведена интубация трахеи, начата ИВЛ (параметры в выписке не указаны). Катетеризирована подключичная вена, проводилось введение дезинтоксикационных растворов, антибиотикотерапия, гормонотерапия. Получила мономицин по 0,5 г 4 раза в сутки внутривенно, цефтриаксон по 0,5 г 4 раза в сутки внутримышечно, преднизолон по 30 мг/ч внутривенно. Осуществлено промывание желудка, сделана очистительная клизма. Промывные воды отправлены в городскую СЭС. В 20 ч 15.04.81 г. на введение противоботулинической сыворотки имела место анафилактическая реакция в виде критического падения артериального давления, что было купировано внутривенным введением больших доз коллоидных и кристаллоидных растворов и преднизолона.

16.04.81 г. состояние больной оставалось крайне тяжелым. Продолжали ИВЛ. В связи с выделением из грибов токсина типа В больной введено 10 тыс. МЕ противоботулинической сыворотки типа В. Реакции на введение не было. На рентгенограмме органов грудной клетки — картина двухсторонней очаговой пневмонии.

17.01.81 г. к 12 ч состояние больной несколько улучшилось, хотя и оставалось тяжелым. Продолжали ИВЛ. Всего получила 65 тыс. МЕ противоботулинической сыворотки типа В, 20 тыс. МЕ — типа А и 10 тыс. МЕ — типа Е. Осуществлен перевод пациентки в больницу им. С. П. Боткина.

В 18 ч 55 мин 17.04.81 г. осмотр в отделении: состояние крайне тяжелое. Сознание отсутствует (перед транспортировкой больной введен дроперидол). Бледна, выраженный акроцианоз. ИВЛ осуществляется вручную («АМБУ») через интубационную трубку № 7. Над всей поверхностью легких отчетливое притупление перкуторного звука. Аускультативно над легкими выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы, дыхание ослабленное. Сердечные тоны резко приглушены, ритмичны. ЧСС — 112 в 1 мин, АД = 14,7/8 кПа (110/60 мм рт. ст.). Живот умеренно вздут, перистальтика не выслушивается. Моча выводится по постоянному катетеру. Глаза закрыты, мидриаз умеренный. Зрачковые реакции

отсутствуют. Сухожильные рефлексы не вызываются. Справа — положительные рефлексы Оппенгейма и Бабинского.

Больной произведена трахеостомия, ИВЛ продолжена аппаратом РО-6 с параметрами ДО 750 мл, ЧДД — 24 в 1 мин, МОД — 18 л, O<sub>2</sub> — 8 л, ППД — 5 см H<sub>2</sub>O.

18.04.84 г. состояние больной без динамики. В 0 ч 40 мин произведена фибробронхоскопия. Заключение: правосторонний фибринозно-язвенный бронхит. Бронхиальное дерево санировано. Сделана рентгенограмма легких, на которой отчетливо выявлена картина тотальной двухсторонней пневмонии. На ЭКГ — синусовая тахикардия, неполная блокада правой ветви предсердно-желудочкового пучка. Выраженные изменения миокарда желудочков. Указания на перегрузку правого желудочка и левого предсердия.

9 ч 10 мин 10.04.81 г. состояние остается крайне тяжелым. Без сознания (медикаментозно). С аппаратом синхронна. Над легкими аускультативная картина прежняя. Кашлевой рефлекс сохранен. Сердечные тоны приглушены, ритмичны. Пульс 120 уд/мин, ЦВД + 120—140 мм H<sub>2</sub>O. АД = 16/9,3 кПа (120/70 мм рт. ст.). Язык суховат, с гнойными налетами. Живот вздут, перистальтика отсутствует. Самостоятельного стула нет. Неврологические изменения без динамики. Продолжаются ИВЛ, введение антибиотиков широкого спектра действия, массивная дезинтоксикационная терапия под контролем диуреза.

В 15 ч 30 мин 10.04.81 г. внезапно возникли групповые поли-топные экстрасистолы. АД снизилось до 12/6,7 кПа (90/50 мм рт. ст.), произошла остановка сердца. Начат закрытый массаж сердца, внутрисердечно введено: норадреналина гидротартрата 1 % — 1 мл, преднизолона — 60 мг, кальция глюконата 10 % — 10 мл. Эффекта не было. Грудная клетка вскрыта, начат прямой массаж сердца, однако восстановления сердечной деятельности добиться не удалось.

В 15 ч 40 мин 18.04.81 г. констатирована смерть.

*Протокол вскрытия.* На секцию доставлен труп женщины правильного телосложения, повышенного питания. Нижние конечности пастозны. Кожа и видимые слизистые оболочки бледные. В брюшной полости жидкости нет. Брюшина гладкая, блестящая. На париетальной и висцеральной плевре нежные фибриновые наложения. В полости перикарда несколько капель прозрачной жидкости. Пищевод пуст, слизистая оболочка его бледная. В просвете трахеи, бронхов, гортани — кровянистая пенная жидкость и буроватая мокрота. Слизистая оболочка полнокровна с множеством свежих кровоизлияний.

Легкие: правое массой 1200 г, левое — 1100 г, печеночной плотности, безвоздушные на всем протяжении, на разрезе пестрые из-за чередования серо-красных участков с бело-серыми образованиями в центре. При надавливании с поверхности разреза стекает мутная жидкость.

Сердце: масса — 340 г, полости расширены, в них свертки крови. Толщина стенок левого желудочка — 1,4 см, правого — 0,4 см. Миокард красно-коричневый, с участками неравномерного кровенаполнения.

Аорта: стенки тонкие, немногочисленные бляшки.

Селезенка: масса — 400 г, дряблая, красно-серого цвета, дает обильный соскоб пульпы.

Надпочечники: листовидной формы с очень бледным буроватым корковым и серым мозговым слоями.

Почки: масса — 380 г, капсула снимается легко, обнажая дольчатую поверхность. Кора бледно-серая, пирамиды темно-красного цвета. Слизистая оболочка лоханок умеренно полнокровна. В мочевом пузыре мутная моча, слизистая оболочка полнокровна.

В желудке жидкое, окрашенное желчью содержимое. Слизистая оболочка складчатая, умеренно полнокровная, имеются единичные мелкоточечные кровоизлияния. В кишечнике обычное содержимое, слизистая оболочка умеренно полнокровна.

Печень: масса — 1600 г, на разрезе желто-коричневая с темно-красным сетчатым рисунком и участками неравномерного кровенаполнения. Желчные пути проходимы. Слизистая оболочка желчного пузыря бархатистая, в его полости имеется один камень размером 2,5 × 3 см.

Поджелудочная железа: без особенностей.

Мозг: твердая мозговая оболочка полнокровна. Мягкие мозговые оболочки полнокровны, отечны. Сосуды основания мозга с тонкими стенками. Мозг массой 1400 г, извилины и борозды сглажены. Странгуляционные борозды в области миндалии мозжечка.

*Патолого-анатомический диагноз.* Ботулизм, тяжелое течение. Полнокровие внутренних органов. Мелкие свежие кровонезлияния в слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Отек, полнокровие и набухание вещества головного мозга. Двухсторонняя тотальная сливная очаговая пневмония, двухсторонний фибринозный плеврит. Анафилактическая реакция на введение противоботулинической сыворотки. Длительная гипотензия. Шоковая почка, шоковая печень. Гиперплазия селезенки, очаги повреждения миокарда левого желудочка. Трахеостомия, торакотомия.

Полученные данные о высокой частоте присоединения пневмоний у больных с тяжелыми формами ботулизма полностью совпадают с данными литературы. Так, В. Л. Кассиль и Н. М. Рябова (1977) отмечают, что у всех больных, умерших от ботулизма в условиях реанимационного отделения на фоне аппаратного дыхания, имелись двухсторонние сливные пневмонии. Из этого, однако, не следует, что ИВЛ активно способствует или самостоятельно вызывает воспалительные процессы в легочной ткани. Причины появления этого грозного осложнения у больных с тяжелыми формами ботулизма вполне ясны и обусловлены сочетанием целого ряда неблагоприятных условий, о чем уже упоминалось выше. Поэтому очевидно, что пневмонии вполне закономерно могут сопровождать течение тяжелых форм ботулизма, однако при отсутствии соответствующей терапии смерть наступает от ОДН до того, как пнев-



мония примет угрожающие жизни размеры. Понятно, что присоединение пневмонии у больных ботулизмом в условиях ИВЛ имеет тяжелые последствия. Кроме увеличения интоксикации, массивная пневмония фактически сводит на нет положительный эффект ИВЛ — дыхательная недостаточность продолжает прогрессировать, так как воспалительные участки в легочной ткани теряют воздушность и, как следствие, способность участвовать в газообмене. С другой стороны, присоединение пневмонии (особенно тотальной) приводит к резкому повышению сосудистого легочного сопротивления, предъявляя повышенные требования к работе правого желудочка. Если учесть, что при ботулизме, протекающем с ОДН и необходимостью в ИВЛ, миокард в силу целого ряда причин (токсемия, гиперкатехоламинемия, отсутствие «присасывающего» воздействия грудной клетки на внутрилегочный кровоток в фазу вдоха и др.) уже оказывается в достаточно неблагоприятных условиях, то дополнительная нагрузка на него может резко нарушить сердечную деятельность, вплоть до полной ее остановки. Следует отметить, что в литературе встречается описание так называемой сердечной смерти при ботулизме [Матковский В. С. и др., 1972], однако термин этот кажется нам не совсем удачным, так как использование его ограничивается только теми случаями, когда отсутствуют как дыхательная недостаточность, так и любые вторичные изменения, в первую очередь пневмонии. Таких наблюдений в наших исследованиях (а также в клинических примерах, приводимых в доступной нам литературе) не было.

Таким образом, следует признать, что ИВЛ, являющаяся методом выбора при выраженной клинической картине ОДН [Лазарев Б. Н. и др., 1980], в силу целого ряда причин никак не может использоваться в целях профилактики этого грозного проявления ботулизма. С другой стороны, признание гипоксии как важнейшего патогенетического механизма в развитии ботулизма требует поиска такого метода лечения, который не только ликвидировал бы любую разновидность гипоксических состояний, но и оказывал бы профилактическое действие, предотвращая возможность развития ОДН.

В условиях существования гистотоксической (тканевой), циркуляторной и гемической гипоксий обычные методы оксигенотерапии, включая вдыхание 100 % кислорода, оказываются малоэффективными [Бураковский В. И., Бокерия Л. А., 1974] в то время как медикаментозная коррекция гистотоксической гипоксии находится на стадии разработки и не вышла за пределы эксперимента [Кораблев М. В., Лукненко П. И., 1976].

Поставленной задаче из всех известных на сегодня науке методов борьбы с гипоксией в наибольшей степени удовлетворяет только метод ГБО. Преимущества его заключаются не только в возможности компенсации практически любой формы кислородного голодания, но и в профилактическом действии, что достигается путем создания резервов кислорода в тканях [Петровский Б. В., Ефуни С. Н., 1976]. При этом по скорости наступления клинического эффекта ни один метод не может сравниться с ГБО [Раппопорт К. М., 1958]. Лечебная эффективность ГБО обуславливается удовлетворением метаболических потребностей при снижении объемной скорости кровотока, повышением кислородной емкости крови, удлинением эффективной диффузии кислорода в тканях [Петровский Б. В., Ефуни С. Н., 1976; Forster R., 1968]. Защитное действие ГБО при гемической гипоксии предотвращает гибель смертельно анемизированных [Тыртышников И. М., 1979] как за счет увеличения содержания растворенного в плазме крови кислорода [Бураковский В. И., Бокерия Л. А., 1974], так и за счет стимуляции регенерации форменных элементов крови [Тыртышников И. М., 1979]. Эффективность ГБО при тканевой гипоксии, по мнению А. Н. Леонова и соавт. (1975), заключается в перестройке метаболических процессов под воздействием повышенного давления кислорода, что проявляется в увеличении свободных SH-групп ферментов и уменьшении содержания радикалов, сохранении активностей сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы [Белокуров Ю. Н. и др., 1977; Белокуров М. Ю., 1980], усилении регенерации митохондрий [Ефуни С. Н. и др., 1977], стимуляции синтеза белка [Тыртышников И. М., 1979] и РНК [Леонов А. Н. и др., 1975].

Существует еще целый ряд эффектов ГБО, которые могут оказывать положительное влияние на течение ботулизма. Так, гипоксическое состояние головного мозга, закономерно развивающееся на фоне ОДН, может привести к его отеку через систему порочного круга: гипоксия → отек → аноксия → необратимый отек [Ефуни С. Н. и др., 1980]. При этом ГБО (по крайней мере в ходе сеансов) через ряд еще не изученных механизмов уменьшает внутричерепное давление [Ефуни С. Н. и др., 1980].

Другая сторона положительного действия ГБО заключается в потенцировании действия антибиотиков [Demello F. et al., 1974], что при ботулизме, учитывая частоту вторичных микробных осложнений [Botulism..., 1979], имеет немаловажное значение. По данным В. М. Молодкина (1980), на фоне антибиотикотерапии патогенные свойства стафилококков под влиянием гипероксии значительно снижаются [Белокуров Ю. Н., Рыбачков В. В., 1981]. Нельзя не учитывать и возможность усиления действия антибиотиков под влиянием ГБО и на вегетативные формы *Cl. botulinum*, роль которых в развитии ботулизма, во всяком случае у грудных детей, не вызывает никаких сомнений [Arnon S. et al., 1977; Arnon S. et al., 1978]. В литературе мы не встретили работ, посвященных изучению прямого действия ГБО на вегетативные формы *Cl. botulinum*. Эффективность ГБО глубоко изучалась только на таких представителях анаэробной флоры, как возбудители гангрены [Fredette V., 1968], на которые данный метод оказывает выраженное бактериостатическое действие. Можно считать, что подобное влияние является важной составной частью в целом положительного эффекта ГБО при лечении газовой гангрены [Петровский Б. В., Ефуни С. Н., 1976; Белокуров Ю. Н., Рыбачков В. В., 1981; Brummelkamp W., 1968].

Учитывая родство патогенеза анаэробной гангрены [Стручков В. И., 1978] и такой редкой разновидности ботулизма, как раневой, обусловленный продукцией токсина в ране, загрязненной вегетативными формами *Cl. botulinum* [Глазунова М. Г., 1977; Merson M., Dowell V., 1973; Botulism..., 1979], следовало ожидать положительного эффекта от ГБО и

в этом случае. Действительно, первое и единственное упоминание в литературе об использовании ГБО при ботулизме относится к 1973 г., когда было описано применение этой методики в комплексной терапии ребенка 7 лет с раневым ботулизмом [Merson M., Dowell V., 1973]. Однако данные о режиме и частоте сеансов в работе упомянутых авторов не приводятся.

Рассматривая различные аспекты действия ГБО, нельзя не отметить возможность появления некоторых нежелательных эффектов, которые могут иметь место во время курса ГБО-терапии. Так, если доза ГБО начинает превышать определенный физиологический предел, приспособительные реакции организма сменяются реакциями патологическими, в основе которых лежит токсический эффект гипербарического кислорода [Петровский Б. В., Ефуни С. Н., 1976]. Так, длительное пребывание человека в условиях действия повышенных давлений чистого кислорода (более 3 ата) приводит, в конечном итоге, к острой кислородной интоксикации, проявляющейся в форме кислородной эпилепсии. Длительная экспозиция при давлении 2 ата приводит к так называемой хронической кислородной интоксикации, проявляющейся в форме кислородной пневмонии. В диапазоне 2—3 ата развиваются смешанные эффекты [Петровский Б. В., Ефуни С. Н., 1976; Зальцман Г. Л. и др., 1979]. Наиболее опасной является острая кислородная интоксикация, появление первых признаков которой (тахикардия, подъем артериального давления, тахипноэ, усиление потоотделения, бледность, мириаз, парестезии, головокружение, судорожные подергивания отдельных мышц) требует немедленно прекращения сеанса ГБО [Петровский Б. В., Ефуни С. Н., 1976]. В связи с этим разработка терапевтически обоснованных режимов ГБО, строгое соблюдение их параметров и раннее выявление признаков кислородной интоксикации способствуют повышению эффективности ГБО-терапии [Петровский Б. В., Ефуни С. Н., 1976]. Максимально допустимым следует считать давление кислорода в пределах 3 ата при длительности экспозиции не более 90 мин [Черняков И. Н. и др., 1981].

Некоторые опасения в плане возможности применения ГБО у больных с выраженными признаками ОДН возникают в связи с данными Б. В. Петровского и С. Н. Ефуни (1976) о небезопасности данной методики для больных с глубокими респираторными нарушениями. По мнению авторов, чем тяжелее гиперкапнические дыхательные расстройства, тем более вероятно прогрессирование гиперкапнии на фоне ГБО, что связано с устранением возбуждающего эффекта гипоксии на хеморецепторы, с повышенном плотности вдыхаемого газа и, как следствие, с ухудшением альвеолярной вентиляции. Авторами делается вывод, что, в силу того, что ГБО способствует гиповентиляции легких (которая нарастает параллельно повышению давления кислорода и зависит в основном от повышения сопротивления на вдохе), при гиперкапнической форме дыхательной недостаточности, которая характерна для ботулизма [Зубик Т. М., 1972], ГБО следует сочетать с ИВЛ.

По-видимому абсолютных противопоказаний к проведению сеансов ГБО нет [Петровский Б. В., Ефуни С. Н., 1976]. Относительными противопоказаниями, по Б. В. Петровскому и С. Н. Ефуни (1976), являются:

- нарушение проходимости слуховых труб и каналов, воспалительные процессы в среднем ухе и в придаточных полостях носа и носоглотке, полипы;
- наличие замкнутых газосодержащих полостей в легких, печени и других органах (каверны, абсцессы, кисты);
- все заболевания, протекающие с пароксизмами кашля;
- эпилепсия или иные судорожные припадки в анамнезе;
- тяжелые формы артериальной гипертензии;
- заболевания, сопровождающиеся обтурацией бронхов;
- повышенная чувствительность к кислороду;
- клаустрофобия.

В наших ранних работах [Никифоров В. В., 1979; Никифоров В. Н. и др., 1980, 1981] на ограниченном числе наблюдений была показана эффективность сеансов ГБО в комплексе с классическими терапевтическими мероприятиями у больных с тяжелыми

формами ботулизма. На высоте сеансов у большинства пациентов отмечалось скачкообразное улучшение самочувствия и состояния, уменьшение выраженности неврологических расстройств, восстановление функции внешнего дыхания, накопление положительных сдвигов от сеанса к сеансу.

Высокая эффективность ГБО-терапии при гипоксических состояниях любого генеза и признание ведущей роли гипоксии в развитии ботулинической интоксикации оправдывают предположение о возможности получения выраженного терапевтического эффекта при включении сеансов ГБО в комплексную терапию больных с тяжелыми формами ботулизма. Так, под нашим наблюдением за период 1978—1981 гг. находились 40 больных с тяжелыми формами ботулизма, которым в комплексе традиционных терапевтических мероприятий были включены сеансы ГБО.

Среди больных было 9 мужчин, женщин — 31.

Средний возраст пациентов составил  $36,8 \pm 2,1$  года с колебаниями от 17 до 73 лет.

Сроки госпитализации больных в инфекционное приемное отделение клиники составили  $2,8 \pm 0,3$  сут от появления первых симптомов заболевания. Длительность этого периода в большой степени зависела от ошибочной диагностики при первом обращении больных за медицинской помощью. У 21 больного из 40 ботулизм сразу распознан не был, в связи с чем пациентов госпитализировали не по профилю (в терапевтические и неврологические стационары) или в период разгара болезни они находились на неадекватном амбулаторном лечении. Чаще всего в начальные периоды болезни ботулизм принимался за гипертонический криз, пищевую токсикоинфекцию, острое респираторное вирусное заболевание и др.

В табл. 10 приведены данные о характере и частоте ошибочной диагностики, имевшей место у группы больных, получавших сеансы ГБО.

Диагноз ботулизма ставился на основании клинической картины и анамнестических данных и был подтвержден обнаружением и идентификацией токсина в продуктах питания и (или) в сыворотке крови у 20 больных из 40. Токсином типа А было вызвано 6 заболеваний, типом В — 13, типом Е — 1; у 20 больных диагноз лабораторно не верифицирован.

У всех пациентов заболевание было вызвано продуктами питания домашнего приготовления. Употребление в пищу консервированных грибов явилось причиной 33 заболеваний, консервированных помидоров — 2, соленой рыбы — 2. 3 пациента до заболевания употребляли в пищу одновременно консервированные грибы и соленую рыбу. Так как остатки пищи были уничтожены, точно указать зараженный продукт у 3 пациентов не представлялось возможным.

Инкубационный период болезни составил в среднем  $22,9 \pm 2,6$  ч с колебаниями от 4 до 72 ч.

Во всех наблюдениях болезнь начиналась остро. У 20 пациентов (50 %) первыми симптомами ботулизма явились диспепсические расстройства (чувство «переполнения» желудка, тошнота, 1—5-кратные рвота и понос, боли в животе и др.), которые длились 2—12 ч и затем исчезали, уступая место неврологическим симптомам. У 15 пациентов в начале болезни описанные диспепсические расстройства отсутствовали, и болезнь начиналась непосредственно с неврологических нарушений. У 5 пациентов начальный период ботулизма протекал в виде сочетания диспепсических и неврологических расстройств.

Клиническая картина ботулизма у больных, поступавших в отделение ГБО, была ярко выраженной

Таблица 10

Характер и частота  
ошибочных диагнозов

| Диагноз                                   | Число наблюдений |
|---|------------------|
| Гипертонический криз                      | 5                |
| Пищевая токсикоинфекция*                  | 3                |
| Острое респираторное вирусное заболевание | 2                |
| Вегетососудистая дистония                 | 1                |
| Нарушение мозгового кровообращения        | 1                |
| Арахноидит, ствольной энцефалит           | 1                |
| Миастения                                 | 1                |
| Неврастения                               | 1                |
| Полиневрит                                | 1                |
| Менингит (?)                              | 1                |
| Острый гастрит                            | 1                |
| Ангина                                    | 1                |
| Ларингит                                  | 1                |
| Абстинентный синдром                      | 1                |
| Всего                                     | 21               |

\* Диагноз «пищевая токсикоинфекция» отнесен нами к разряду ошибочных в связи с тем, что тактика лечения при этом заболевании не соответствует терапии, принятой при ботулизме.

и складывалась из паралитического синдрома, симптомов поражения парасимпатической нервной системы и общепитоксикационного синдрома. Так, больные были вялыми, адинамичными, предпочитали избегать лишних движений. Наиболее характерными были жалобы на плохое общее самочувствие, слабость, сухость во рту, нарушение глотания, фонации и артикуляции, снижение остроты зрения. Температура тела больных при поступлении в отделение ГБО колебалась от 36,4 до 37,8 °С. Более высокая лихорадка говорила либо о присоединении микробных осложнений, либо была связана с реакцией на внутривенные капельные введения.

При исследовании органов дыхания обращали на себя внимание снижение экскурсий грудной клетки и тахипноэ в среднем до  $26,5 \pm 0,9$  дыхательных движений в минуту. При отсутствии присоединения вторичных микробных осложнений физикальные нарушения в легких не наблюдались.

Сердечные тоны у всех больных были значительно приглушены, тахикардия достигала  $97,8 \pm 2,8$  ударов в 1 мин. Уровень артериального давления находился в пределах  $17,6 \pm 0,4/10,9 \pm 0,4$  кПа ( $132,2 \pm 3,3/82,4 \pm 2,1$  мм рт. ст.).

При исследовании органов желудочно-кишечного тракта выявлялись сухость слизистых оболочек ротовой полости и угнетение моторики желудка и кишечника, что приводило к застою в желудке и к запорам. Однако у 2 больных на фоне субъективно отмечаемой сухости во рту имела место выраженная гиперсаливация.

Неврологические проявления болезни заключались в симптомах поражения клеток двигательных ядер ствола мозга, больших мотонейронов спинного мозга и клеток парасимпатической нервной системы. Так, имели место диффузная мышечная гипотония и угнетение глубоких сухожильных рефлексов. Лица больных были амимичными, «маскообразными»; наблюдалось сужение глазных щелей, ограничение движений глазных яблок во все стороны, нарушение актов глотания, фонации и артикуляции; закономерно была ограничена подвижность мягкого неба; снижался или отсутствовал глоточный рефлекс. Поражение парасимпатической системы (кроме уже описанных сухо-



сти слизистых оболочек и угнетения моторики желудочно-кишечного тракта) проявлялось мидриазом с резким снижением или полным отсутствием всех зрачковых реакций.

Какие-либо расстройства психической сферы и нарушения чувствительности на момент поступления больных в отделение ГБО отсутствовали.

Более полно (с учетом частоты встречаемости) основные жалобы больных и степень выраженности отдельных клинических проявлений болезни приведены в табл. 11, 12.

Таблица 11

Основные клинические проявления ботулизма

| Основной симптом              | Число наблюдений | Основной симптом            | Число наблюдений |
|-------------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|
| Нехватка воздуха              | 23               | Гиперемия лица              | 8                |
| Головокружение                | 20               | Рвота                       | 6                |
| Головная боль                 | 7                | Вздутие живота              | 14               |
| Слабость                      | 40               | Задержка стула              | 39               |
| Сухость во рту                | 40               | Понос                       | 1                |
| Тошнота                       | 6                | Недержание мочи             | 1                |
| Боли в животе                 | 1                | Затрудненное мочеиспускание | 1                |
| Туман или сетка перед глазами | 40               | Нистагм                     | 14               |
| Диплопия                      | 30 *             | Анизокория                  | 16               |
| Акроцианоз                    | 12               | Стробизм                    | 11               |
| Бледность                     | 22               |                             |                  |

\* В графу «диплопия» не включена больная с полным отсутствием зрения на левом глазу.

Лабораторные (кроме токсикологических) и инструментальные методы исследования оказались диагностически малоинформативными, а обнаруживаемые отклонения от нормы не являлись специфичными только для ботулинической интоксикации. Так, изменения в общем анализе крови заключались в выраженном снижении содержания лимфоцитов в среднем до уровня  $11,0 \pm 0,6 \%$  (при норме  $29,0 \pm 11,0 \%$ ). Однако аналогичные показатели могут иметь место и при других инфекционных заболеваниях [Кост Е. А., 1975]. Остальные показатели лейкоцитарной формулы не выходили за пределы нормы. Появление

Т а б л и ц а 12

## Выраженность клинических проявлений ботулизма

| Симптом                            | Степень выраженности |    |    |     |
|------------------------------------|----------------------|----|----|-----|
|                                    | -                    | +  | ++ | +++ |
| Сухость слизистых оболочек рта     | 2                    | 12 | 26 | —   |
| Нарушение глотания твердой пищи    | 0                    | 0  | 1  | 39  |
| Нарушение глотания жидкости (воды) | 0                    | 2  | 20 | 18  |
| Подвижность мягкого неба           | 1                    | 8  | 14 | 17  |
| Глоточный рефлекс                  | 1                    | 3  | 20 | 16  |
| Нарушение фонации                  | 0                    | 0  | 29 | 11  |
| » артикуляции                      | 0                    | 0  | 34 | 6   |
| Ограничение движений глазных яблок | 1                    | 2  | 32 | 5   |
| Мидриаз                            | 1                    | 1  | 15 | 28  |
| Реакция зрачков на свет            | 0                    | 3  | 24 | 13  |
| » » на конвергенцию с аккомодацией | 0                    | 0  | 16 | 24  |
| Сужение глазных щелей              | 0                    | 1  | 29 | 10  |

Примечание: (—) — нарушений нет; (+) — нарушения выражены незначительно; (++) — нарушения выражены значительно; (+++) — максимальная степень выраженности симптомов.

лейкоцитоза и сдвиг в лейкоцитарной формуле влево говорили о наличии вторичных микробных осложнений, чаще пневмоний. СОЭ при поступлении в отделение ГБО была в норме, но в течение последующих 2—4 дней пребывания в отделении изменялась до  $41,3 \pm 0,6$  мм/ч, что может быть объяснено массивными внутривенными инфузиями высокомолекулярных растворов (полиглокин, реополиглокин, гемодез и др.).

В общем анализе мочи каких-либо закономерных патологических отклонений от нормы не выявлено.

При биохимическом анализе сывороток крови (определение содержания общего, прямого и непрямого билирубина, холестерина, тимоловая и сулемовая пробы, определение АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы) статистически достоверных изменений не наблюдалось. Исключение составило содержание сывороточного железа, уровень которого снижался до 7,2—10,8 мкмоль/л (при норме, равной 14,3—21,5 мкмоль/л) у особо тяжело и длительно болев-

ших пациентов. Однако, как и лимфопения, эти изменения не являются специфическими [Кост Е. А., 1975].

Изменения, регистрировавшиеся при электрокардиографических исследованиях, сводились к умеренному снижению вольтажа зубца Т, что говорило о дистрофических процессах в миокарде и синусовой тахикардии.

Изменения в КОС и газовом составе крови были разнонаправленными и не подчинялись законам нормального распределения, что делает статистический анализ невозможным. Это объяснялось тем, что целому ряду больных до поступления в отделение ГБО уже проводилась коррекция нарушений КОС или, в связи с тяжестью состояния, больные на момент взятия анализов продолжали дышать кислородом через носовые катетеры.

В среднем уровни  $P_{O_2}$  и  $P_{CO_2}$  артеризированной крови составили  $9,9 \pm 0,2$  и  $5,4 \pm 0,2$  кПа соответственно.

Больные с тяжелыми формами ботулизма на период проведения сеансов ГБО переводились в отделение ГБО, где им продолжалась терапия, начатая с момента поступления в приемное отделение, которая дополнялась сеансами ГБО.

Основными компонентами базисной терапии являлись: промывание желудка и кишечника с целью предотвращения дальнейшего всасывания ботулинического токсина из желудочно-кишечного тракта больных, назначение противоботулинической сыворотки и левомецетина, массивная дезинтоксикационная терапия, оксигенотерапия. Сыворотка вводилась внутримышечно. Больные с неустановленным типом токсина получали по 20 000 МЕ противоботулинической сыворотки типов А и Е и по 10 000 МЕ типа В каждые 8 ч с постепенным снижением кратности введения сыворотки до 2 раз в сутки по мере обратного развития клинической картины ботулизма. При заранее известном типе токсина (в случае группового заболевания) и после получения из городской СЭС данных о типе токсина, вызвавшего заболевание у данного пациента, продолжалось введение противоботулинической сыворотки только соответствующего типа в той же дозировке (по 20 000 МЕ

типа А или Е или по 10 000 МЕ типа В) и с той же кратностью введения.

Длительность серотерапии не превышала 6 дней. В случае появления аллергических реакций на введение сыворотки больному внутривенно вводились антигистаминные препараты в обычных дозировках или преднизолон в дозах до 0,003 г/кг массы тела. Отсутствие должного эффекта от введения преднизолона служило показанием к прекращению серотерапии. Наркоз, как мера, позволяющая продолжать серотерапию при анафилактических реакциях на введение противоботулинической сыворотки, нами не применялся.

В целях предупреждения возможности выработки токсина вегетативными формами возбудителя в желудочно-кишечном тракте пациентов всем больным с тяжелыми формами ботулизма в течение 7—10 дней внутримышечно вводился левомицетин сукцинат натрия по 1 г 3 раза в сутки.

В случае присоединения вторичных микробных осложнений (пневмонии, инфекции мочевыводящих путей и др.) к лечению добавлялись антибактериальные препараты соответствующей направленности с учетом вида микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам. Введение этих препаратов в общепринятых дозировках осуществлялось только внутримышечно или внутривенно.

Базисная терапия включала в себя инфузионную дезинтоксикационную терапию под контролем диуреза, ЦВД и содержания электролитов в плазме крови и моче. В состав инфузионных сред входили: гемодез до 400 мл в сутки, реополиглюкин до 800 мл в сутки, глюкоза до 8 г/кг в сутки. Внутривенные инфузии и измерение ЦВД осуществлялись посредством катетера, проведенного в верхнюю полую вену через подключичную вену.

Учитывая глубокие нарушения глотания, необходимый калораж (не менее 8368 кДж в сутки) обеспечивался как путем введения питательных веществ через желудочный зонд, так и (при наличии застоя в желудке) парентеральным введением глюкозы, белковых и аминокислотных препаратов. По мере восстановления способности к глотанию больные начинали принимать пищу самостоятельно.

Важное место занимала оксигенотерапия. При необходимости больные имели возможность постоянно или периодически дышать увлажненным кислородом через носовые катетеры.

При отсутствии самостоятельного стула больным ежедневно делались очистительные клизмы.

Большое внимание уделялось туалету полости рта, необходимость в котором у больных ботулизмом

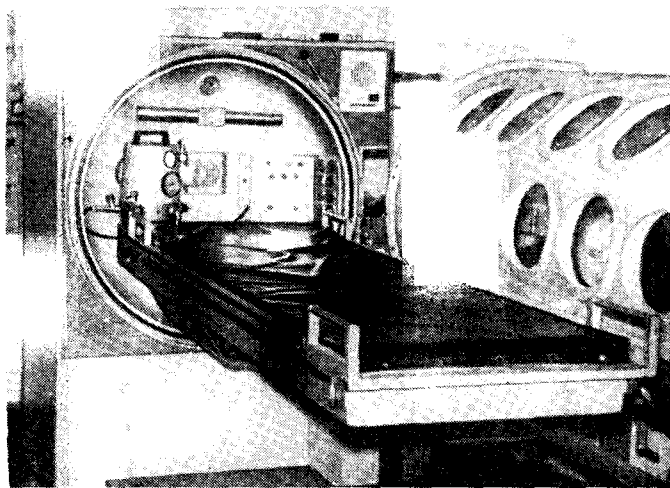


Рис. 14. Одноместная стационарная кислородная барокамера «Дрёгер-1000» (ФРГ).

диктуется сухостью слизистых оболочек, отсутствием или резким нарушением самостоятельного глотания и возможностью развития дисбактериоза полости рта на фоне длительной антибактериальной терапии.

Сеансы ГБО проводились в стационарной одноместной кислородной барокамере «Дрёгер-1000» (ФРГ) (рис. 14).

Сеанс ГБО складывался из 3 частей:

1. Компрессия (подъем давления) со скоростью 4,9—9,8 кПа/мин. При появлении жалоб на боль в ушах скорость компрессии несколько уменьшали или подъем давления на некоторое время прекращали. После исчезновения указанных жалоб компрессия возобновлялась («ступенчатая» компрессия).

2. Изопрессия (или «плато») — постоянное давление в барокамере.

3. Декомпрессия (снижение давления) со скоростью 4,9—9,8 кПа/мин.

В целях обеспечения безопасности больного всем пациентам до и в течение курса ГБО-терапии проводились:

— прицельный сбор анамнеза с целью исключения возможных противопоказаний для ГБО-терапии;

— тщательный медицинский осмотр с измерением и регистрацией частоты сердечных сокращений, артериального давления и ЦВД перед началом каждого сеанса ГБО;

— обязательная рентгенография органов грудной клетки для исключения острых и хронических воспалительных изменений и полостей в легочной ткани, которые могут стать причиной пневмоторакса во время декомпрессии;

— обязательный предсеансный осмотр отоларингологом с целью исключения патологических изменений в ЛОР-органах (при непроходимости слуховых труб больным осуществлялся парацентез).

Безопасность больного непосредственно во время сеанса обеспечивалась проведением следующих мероприятий:

— постоянным визуальным наблюдением за поведением больного во время сеанса и переговорами с ним через систему прямой и обратной микрофонной связи;

— контролем глубины и частоты дыхания;

— постоянным контролем уровня артериального давления и мониторным контролем сердечной деятельности (использование других инструментальных методов контроля за состоянием больного лимитировано требованиями техники безопасности, разрешающими применение только тех методов исследования больного, которые во время сеанса исключают попадание электрического потенциала в среду чистого кислорода);

— немедленным снижением давления в барокамере или прекращением сеанса при появлении признаков, указывающих на начинающуюся кислородную интоксикацию, которыми являются беспокойство больного, жалобы на чувство дискомфорта, увеличе-

ние частоты дыхания и (или) пульса, подъем артериального давления.

При необходимости во время сеанса могли быть продолжены внутривенные инфузии с помощью специальных патрубков и аппарата «Сигмомотор», прилагаемого к барокамере. У больных, находящихся на аппаратном дыхании, ИВЛ во время сеанса ГБО продолжалась аппаратом «Ассистор-643», режим работы которого регулировался с пульта барокамеры.

Показаниями к прекращению сеансов ГБО и переводу больных в общее инфекционное отделение служили значительное уменьшение выраженности интоксикации и паралитического синдрома, проявляющееся исчезновением угрозы развития ОДН, восстановлением акта глотания, фонации и артикуляции.

Из стационара больных выписывали только при условии хорошего общего самочувствия и полном отсутствии клинических проявлений ботулизма и его осложнений.

Сеансы начинались непосредственно после поступления больных в отделение ГБО. С 1979 г. перед первым сеансом проводилась кислородная проба. При необходимости, если это не было произведено в приемном инфекционном или общем отделении, больных осматривал отоларинголог, а затем производили рентгенографию органов грудной клетки.

Критериями эффективности сеансов ГБО у больных с тяжелыми формами ботулизма считали:

а) субъективно отмечаемое улучшение общего самочувствия и уменьшение неврологической симптоматики (облегчение дыхания, улучшение зрения, уменьшение или исчезновение диплопии и др.);

б) объективно отмечаемые положительные сдвиги в соматическом статусе (урежение частоты сердечных сокращений и дыхательных движений);

в) объективно отмечаемое уменьшение степени выраженности неврологических проявлений болезни (улучшение глотания, фонации, артикуляции, расширение амплитуды движений глазных яблок, оживление зрачковых реакций, оживление мимики и др.) (рис. 15, 16);

г) наличие эффекта «последствия» (сохранение полученных положительных сдвигов после сеанса);

д) наличие прерывающего развитие болезни эффекта (стойкое прекращение дальнейшего прогрессирования тяжести болезни после начала ГБО-терапии).

Параметры сеанса (давление кислорода и длительность изопрессии) подбирали индивидуально. В барокамере создавалось то минимальное давление

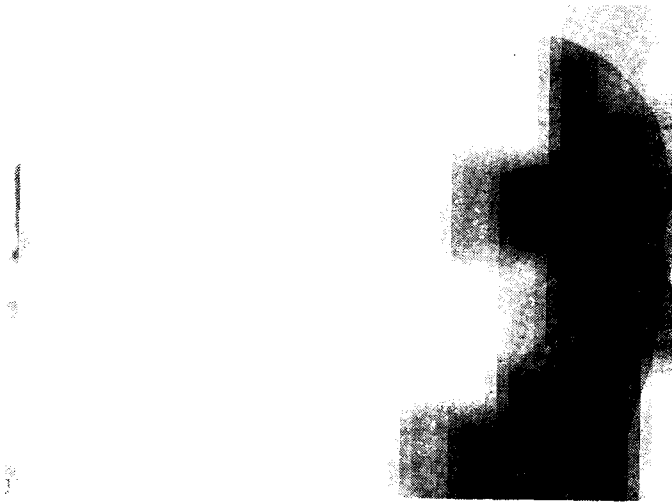


Рис. 15. Внешний вид больного с тяжелой формой ботулизма до первого сеанса ГБО.

Лицо амимично, почти полный птоз. Попытка поднять вверх брови и оскалить зубы.

Рис. 16. Тот же больной непосредственно после первого сеанса ГБО (166,8 кПа, 30 мин).

Значительное оживление мимики.

кислорода, при котором имело место чувство комфорта, уменьшалась выраженность неврологических проявлений, максимально урежалась частота сердечных сокращений и дыхательных движений. Для основной массы больных такие изменения наступали при давлении в пределах 147—196 кПа. При отсутствии положительных сдвигов, наблюдаемых во время сеансов, мы проводили сеансы на уровне 176—196 кПа, но не выше 216 кПа.

Длительность сеанса составляла 40—60 мин, что считается наиболее эффективным и в то же время



безопасным (в плане развития кислородной интоксикации) временем пребывания больного в среде чистого кислорода при указанном давлении [Петровский Б. В., Ефуни С. Н., 1976]. В виде исключения, при отсутствии эффекта на указанных режимах, длительность изопрессии увеличивалась, но не более чем до 90—120 мин при давлении кислорода не выше 147—157 кПа.

По выраженности положительного эффекта, достигнутого при лечении больных с тяжелыми формами ботулизма, пациентов можно разделить на 3 четко очерченные подгруппы.

Эффективность ГБО-терапии у больных 1-й подгруппы. 1-ю подгруппу составили 25 больных, у которых наблюдался абсолютный положительный эффект ГБО-терапии. Уже после первого сеанса прогрессирование болезни у них прекращалось и начинался процесс выздоровления.

Среди пациентов 1-й подгруппы мужчин было 4, женщин — 21. Средний возраст составил 35,9 года с колебаниями от 17 до 58 лет.

Инкубационный период болезни длился в среднем  $21,4 \pm 2,7$  ч с диапазоном колебаний от 4 до 53 ч. Токсином типа А было вызвано 3 заболевания, типа В — 9, типа Е — 1. У 12 больных тип токсина не идентифицирован.

Сроки госпитализации больных 1-й подгруппы в инфекционное приемное отделение клиники составили  $3,1 \pm 0,7$  сут от появления первых симптомов заболевания.

К моменту начала сеансов ГБО состояние 15 больных было тяжелым, но относительно стабильным — прогрессирования неврологической симптоматики не наблюдалось. У остальных 10 пациентов общее состояние до начала ГБО-терапии продолжало неуклонно ухудшаться. Так, у 7 из них общее состояние при госпитализации было оценено как среднетяжелое. В период от момента поступления в приемное отделение клиники до перевода их в отделение ГБО состояние их значительно ухудшилось и стало расцениваться как тяжелое: у больных нарушились расстройства глотания и глазодвигательные расстройства, усилилась сухость во рту и др.

Эффект ГБО у пациентов 1-й подгруппы проявился уже во время проведения первого сеанса, причем с каждым последующим сеансом ГБО состояние и самочувствие больных прогрессивно улучшались. Процесс выздоровления при этом носил «ступенчатый» характер. Так, на высоте сеанса больные отмечали резкое улучшение самочувствия, облегчалось дыхание, стали восстанавливаться глотание, фонация, артикуляция, исчезала или уменьшалась диплопия, обострялось зрение. Во время и непосредственно после сеанса у больных имело место урежение ЧСС и ЧДД в среднем на  $8,2 \pm 1,2$  и  $2,3 \pm 0,4$  в 1 мин соответственно.

Достигнутый эффект сохранялся в течение 5—10 ч после сеанса, но затем состояние больных начинало вновь ухудшаться, что и являлось критерием к проведению последующего сеанса ГБО. Однако «вернувшаяся» симптоматика у этой группы больных никогда не достигала той степени выраженности, которая имела место до предыдущего сеанса ГБО. Как правило, такая картина сохранялась у пациентов до 2—4-го сеанса ГБО. В последующем возврата симптоматики не наблюдалось, и достигнутые положительные сдвиги накапливались от сеанса к сеансу. В этот период сеансы проводились каждые 18—24 ч.

В среднем на курс лечения больным 1-й подгруппы оказывалось необходимым и достаточным 3,5 сеанса ГБО с колебаниями от 1 (5 больных) до 11 (1 больная). Давление кислорода и длительность сеансов составили в среднем 170 кПа и 55 мин соответственно. Интервал между сеансами находился в пределах 15,7 ч.

Из 5 больных, получавших 1 сеанс ГБО, только 1 пациентка не нуждалась в продолжении ГБО-терапии, что было обусловлено выраженными положительными сдвигами, достигнутыми после первого сеанса. У 3 больных после 1-го сеанса развились осложнения ЛОР-органов (отит — у 2 пациентов, евстахиит — у 1). Однако, учитывая четкую положительную динамику, наметившуюся в течении основного процесса и стабильность достигнутого положительного эффекта, от последующих сеансов ГБО у этих больных решено было отказаться.

У больного С., 32 лет, страдающего олигофренией, через 8 ч после окончания первого сеанса ГБО имел место эпилептиформный припадок, развившийся непосредственно после внутримышечного введения левомецетина сукцината натрия (при сборе анамнеза выяснить наличие у больного какого-либо заболевания, протекающего с пароксизмами судорог, не представилось возможным по указанной выше причине). Это и явилось противопоказанием к проведению последующих сеансов. Однако положительный эффект, полученный во время первого сеанса, оказался стабильным. Тяжесть состояния больного не нарастала, неврологические проявления не прогрессировали. Дальнейшее течение болезни у этого пациента оказалось благоприятным, и он был выписан домой в удовлетворительном состоянии на 32-й день пребывания в стационаре.

Приводим наиболее характерный клинический пример.

Больная З., 51 года, поступила в приемное инфекционное отделение клиники на 4-й день болезни с жалобами на резкую слабость, чувство нехватки воздуха, сухость во рту, затруднения при глотании даже небольших порций жидкости, изменение голоса, снижение остроты зрения, непроизвольное мочеиспускание.

Заболела остро через 16 ч после употребления в пищу соленой рыбы собственного приготовления. Появились многократная рвота желчью, боли в животе. Состояние в течение 28 ч не улучшалось, в связи с чем была вызвана «скорая помощь», врачом которой поставлен диагноз «острый гастрит» и сделано промывание желудка. Рвота прекратилась, однако появилась и стала нарастать сухость во рту, охрип голос. На 2-й день болезни состояние больной резко ухудшилось. К описанным симптомам присоединились резкая слабость, чувство нехватки воздуха, затруднения при глотании твердой и жидкой пищи, затрудненное мочеиспускание. На 3-й день болезни с диагнозом «ботулизм» госпитализирована в реанимационное отделение Ногинской городской больницы, откуда переправлена в московскую клинику.

При поступлении общее состояние больной тяжелое. Вялая, адинамична, бледна. Имеется цианоз губ и ногтевых лож. Дыхание несколько поверхностное, ЧДД — 24—26 в 1 мин, дыхание над легкими ослабленное. Сердечные тоны глухие, ЧСС — 80 в 1 мин, АД 13,3/8 кПа (100/60 мм рт. ст.). Язык сухой, обложен коричневым налетом. Живот умеренно вздут. Перистальтика очень вялая. Печень пальпируется на 2—3 см ниже края реберной дуги, чувствительна. Стула нет в течение 2 сут. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание учащенное, непроизвольное, безболезненное.

Лицо амимично, лоб нахмурить не может, зубы практически не оскаливает. Полуптоз с обеих сторон, движения глаз ограничены во все стороны, легкий расходящийся стробизм. Все зрачковые реакции на правом глазу резко снижены (на левом — катаракта). Речь смазана, голос с носовым оттенком. При глотании даже небольших порций воды поперхивается. Язык высовывает только на  $\frac{1}{3}$ , мягкое небо свисает, глоточный рефлекс резко снижен. В полном сознании, контактна, ориентирована. Менингеальных симптомов нет.

Поставлен диагноз: «Ботулизм, тяжелое течение». Назначено введение левомицетина сукцината натрия по 1 г 3 раза в сутки, введена внутримышечно противоботулиническая сыворотка типа А, Е и В в дозе 20, 20 и 10 тыс. МЕ соответственно, внутривенно введено 400 мл полиглюкина.

В связи с тяжестью состояния больная непосредственно из приемного отделения переведена в отделение ГБО. Состояние при осмотре в отделении ГБО без выраженной отрицательной динамики.  $P_{O_2}$  артеризированной крови 8,0 кПа,  $P_{CO_2}$  5,7 кПа. Проведена 20-минутная кислородная проба, в течение которой ЧСС замедлилась с 84 до 78 уд/мин, ЧДД стала реже — с 24 до 20 в 1 мин,  $P_{O_2}$  возросло до 26,1 кПа. Первый сеанс ГБО начат сразу по окончании кислородной пробы. Давление кислорода на «плато» — 147—167 кПа, длительность — 40 мин. Во время сеанса зарегистрировано урежение ЧСС с 80 до 76 уд/мин, ЧДД осталась без изменений (20 в 1 мин); больная отметила выраженное облегчение дыхания и глотания, голос стал более «чистым». После сеанса глотает воду, не поперхиваясь, меньше беспокоит сухость во рту, чувства нехватки воздуха нет. Второй сеанс ГБО (147 кПа — 60 мин) проведен через 12 ч, так как достигнутые во время первого сеанса положительные сдвиги оказались стабильными. Во время сеанса имело место «скачкообразное» улучшение состояния и самочувствия: исчезла амимичность лица, редуцировался птоз, восстановились глотание, движения глазных яблок, языка и мягкого неба. После сеанса возврата симптоматики не отмечалось. Осмотрена невропатологом, который отметил выраженный регресс неврологической картины ботулизма, состояние было оценено как состояние средней тяжести. В связи с отсутствием угрозы развития ОДН от последующих сеансов ГБО решено было отказаться, и после 48-часового наблюдения (на фоне продолжения базисной терапии) больная была переведена в общее отделение, где стало известно, что в крови обнаружен токсин типа Е.

Выписана на 18-й день пребывания в стационаре в удовлетворительном состоянии.

*Лабораторные показатели.* При поступлении в отделение ГБО Нб 127 г/л; л.  $7,7 \cdot 10^9$ /л; п. 7 %, с. 77 %, лимф. 9 %, м. 7 %, СОЭ 19 мм/ч.

Биохимический анализ крови (2-сутки пребывания больной в отделении ГБО): билирубин прямой 0, непрямой — 10,3 ммоль/л; холестерин 396 ммоль/л; тимоловая проба 10 ед.; сулемовая проба 1,94 мл; АСТ 55 ед.; АЛТ 69 ед.; калий 3,8 ммоль/л; натрий 132 ммоль/л.

Клинический анализ мочи при поступлении в отделение ГБО: относительная плотность 1017; белок 0,2 г/л; гиалиновые цилиндры до 10 в поле зрения.

В 1 случае объективное улучшение состояния больной при проведении сеансов ГБО маскировалось отрицательными субъективными ощущениями, возникающими в период изопрессии, в связи с чем сеансы прерывались. При дальнейшем обследовании у больной была выявлена клаустрофобия.

Приводим описание данного наблюдения.

Больная И., 38 лет, поступила в отделение ГБО с выраженными бульбарными расстройствами (затруднение при глотании воды, полуптоз, ограничение движений глазных яблок во все стороны, сходящийся стробизм и др.) и периодически возникающим чувством нехватки воздуха. Больной была проведена 20-минутная кислородная проба, во время которой жалобы на нехватку воздуха исчезли, ЧДД снизилась с 20 до 18 в 1 мин. Был начат первый сеанс ГБО (167 кПа). В течение первого получаса изопрессии больная отметила облегчение дыхания, уменьшилась диплопия, улучшились зрение и фонация. ЧСС снизилась с 96 до 90 в 1 мин. Однако на 37-й минуте «плато» пациентка стала беспокойна, появились жалобы на головокружение, нехватку воздуха. ЧДД возросла с 20 до 22 в 1 мин, ЧСС осталась без изменений. Сеанс был прерван, вслед за чем исчезли и жалобы на нехватку воздуха. После сеанса достигнутые улучшения в неврологическом статусе (зрение, фонация) сохранялись в течение 5 ч, по истечении которых опять появилось чувство нехватки воздуха, ухудшилась фонация. Был начат второй сеанс ГБО, однако на 13-й минуте изопрессии (127 кПа), после периода облегчения дыхания, больная вновь пожаловалась на нехватку воздуха. При этом ЧДД не увеличилась (22 в 1 мин), а ЧСС, напротив, снизилась со 100 до 94 в 1 мин. Сеанс был прерван, после чего указанные жалобы немедленно исчезли. Как и после первого сеанса, в неврологическом статусе имелись положительные сдвиги, причем в течение 10 ч «возврата» симптоматики не наблюдалось. Для закрепления достигнутого успеха был начат третий сеанс ГБО. На 15-й минуте «плато» (118 кПа) больная вновь стала беспокойна, возникло чувство нехватки воздуха. При этом, как и в предыдущий раз, ЧДД оставалась стабильной (24 в 1 мин), а ЧСС снизилась со 100 до 96 в 1 мин. Сеанс был прекращен.

На основании несоответствия между объективно отмечаемым положительным эффектом сеансов ГБО (после третьего сеанса больная стала свободно глотать воду, исчезли птоз, диплопия) и возникающими на высоте сеансов жалобами и переменами в поведении, был заподозрен психогенный характер описанного явления. К пациентке вызвали психиатра, который диагностировал клаустрофобию (боязнь замкнутых пространств). В связи с тем, что после третьего сеанса состояние больной оценивалось как состояние средней тяжести и продолжало улучшаться, необходимость в проведении курса ГБО-терапии отпала. Пациентку перевели в инфекционное отделение и выписали на 33-й день пребывания в стационаре.

Как уже отмечалось выше, острые и хронические пневмонии являются относительным противопоказанием к проведению сеансов ГБО. Однако в случаях тяжелого течения ботулизма возможность достижения положительного эффекта при использовании данной методики превышает риск нарастания выраженности сопутствующей патологии (пневмонии).

Приводим выписку из истории болезни больного. Особенностью данного наблюдения являлось наличие

в анамнезе у больного двухсторонней хронической неспецифической пневмонией, что по общепринятым понятиям является противопоказанием к проведению сеансов ГБО. (На рентгенограмме, сделанной при поступлении больного в отделение ГБО, была выявлена картина очаговой пневмонии в средних отделах правого легкого.) Однако, зная, в какой степени ИВЛ при ботулизме способствует развитию и прогрессированию нередко фатальных пневмоний даже у пациентов без преморбидных патологических изменений в легочной ткани, мы стремились во что бы то ни стало предотвратить перевод больного на аппаратное дыхание. Сеансы ГБО у этого пациента явились своеобразным методом выбора.

Больной Ш., 58 лет. При поступлении в инфекционное приемное отделение клиники состояние было крайне тяжелым. Обращали на себя внимание вялость, адинамичность, бледность. Тахикардия достигала 100—120 в 1 мин, дыхание было поверхностным, ЧДД равнялось 22—24 в 1 мин. В нижних отделах правого легкого выслушивалось ослабленное дыхание, левого — влажные и сухие хрипы. Живот был умеренно вздут, самостоятельного стула не было в течение 3 сут. Неврологическая симптоматика была крайне выраженной: акт глотания отсутствовал, имели место полный птоз, резкое ограничение движений глазных яблок во все стороны, мидриаз и практическое отсутствие всех зрачковых реакций. Мягкое небо было неподвижно и свисало на корень языка. Речь была невнятной, с носовым оттенком.

Учитывая тяжесть общего состояния, больной из инфекционного приемного отделения был немедленно переведен в отделение ГБО, где были начаты сеансы ГБО и активная базисная терапия.

Курс ГБО-терапии состоял из 3 сеансов на режимах 127—147 кПа. Уже во время и после первого сеанса состояние больного начало заметно улучшаться — пациент стал откашливать мокроту и приоткрывать глаза, несколько расширилась амплитуда движений глазных яблок. С каждым последующим сеансом состояние улучшалось, неврологические расстройства регрессировали. К началу 4-х суток пребывания в отделении ГБО угроза развития ОДН миновала, пациент стал почти свободно глотать воду, уменьшился птоз, появились движения мягкого неба, стала чище речь.

На этом этапе дальнейшее проведение сеансов ГБО (с учетом наличия такого противопоказания, как хроническая пневмония) было сочтено нецелесообразным, и больной был переведен в инфекционное отделение. В последующем состоянии пациента прогрессивно улучшалось, и он был выписан в удовлетворительном состоянии на 29-й день пребывания в стационаре без каких-либо остаточных явлений со стороны основного процесса.

Таким образом, у больных 1-й подгруппы был достигнут абсолютный положительный результат. Все

пациенты этой подгруппы поправились, ни один больной не был переведен на ИВЛ.

**Эффективность ГБО-терапии у больных 2-й подгруппы.** 2-ю подгруппу составили 8 больных с тяжелыми формами ботулизма, у которых положительный эффект сеансов ГБО был выражен несколько слабее, чем у пациентов 1-й подгруппы. Это проявилось отсутствием выраженного «останавливающего», прерывающего развитие болезни, действия первых сеансов ГБО.

Наблюдались 1 мужчина и 7 женщин. Средний возраст пациентов составил  $33,0 \pm 2,7$  лет с колебаниями от 22 до 48 лет.

Инкубационный период болезни находился в пределах 10—72 ч, что в среднем составило  $35,3 \pm 6,9$  ч.

Тип токсина, вызвавшего заболевание, идентифицирован в 4 наблюдениях: тип А — у 1 больного, тип В — у 3 больных. У 4 пациентов токсин не выделен и тип его не установлен.

Сроки госпитализации больных 2-й подгруппы в инфекционное приемное отделение клиники составили  $2,6 \pm 0,5$  сут от появления первых симптомов заболевания.

У всех больных 2-й подгруппы, несмотря на проводимую в полном объеме базисную терапию, состоящую от момента поступления в инфекционное приемное отделение до начала ГБО-терапии продолжало неуклонно ухудшаться: появились или усилились жалобы на нехватку воздуха, нарастали тахикардия и тахипноэ, прогрессировала выраженность глазодвигательных расстройств, ухудшались фонация, артикуляция, глотание. Характерной особенностью течения болезни у этих 8 пациентов явилось сохранение тенденции к ухудшению общего состояния и после начала ГБО-терапии. Так, несмотря в целом на положительный эффект, наблюдаемый во время первых сеансов ГБО, достигаемое субъективное и объективное улучшение было выражено в значительно меньшей степени, чем у больных первой подгруппы, и заключалось, как правило, в улучшении самочувствия и уменьшении тахикардии и тахипноэ в среднем лишь на  $3,2 \pm 1,4$  ударов и  $1,8 \pm 0,8$  дыхательных движений в 1 мин соответственно. В перерывах между сеансами в течение 3—4 ч состояние больных

оставалось стабильным, однако по истечении указанного срока вновь ухудшалось общее самочувствие и состояние, причем к началу последующего сеанса ГБО выраженность отдельных проявлений болезни оказывалась даже большей, чем до начала предыдущего сеанса. Однако с каждым последующим сеансом прогрессирование болезни замедлялось, а достигнутые положительные сдвиги становились все более стабильными. Такая картина сохранялась до 2—3-го сеанса ГБО. В этот период сеансы проводились с интервалом в  $11,8 \pm 1,2$  ч. В последующем состояние больных стабилизировалось, нарастание симптоматики прекращалось и начиналось обратное развитие процесса. Эффективность сеансов в этот период была аналогична таковой у больных первой подгруппы: на высоте «плато» имели место урежение ЧСС на  $9,1 \pm 1,7$  ударов и ЧДД — на  $2,9 \pm 0,7$  дыхательных движений в 1 мин, «скачкообразно» уменьшалась выраженность неврологических проявлений, причем возврата симптоматики после сеансов или не наблюдалось, или этот процесс был слабо выражен и наблюдался только между 3-м и 4-м сеансами ГБО. Интервал между сеансами в этот период составил  $19,5 \pm 1,3$  ч.

В среднем больным 2-й подгруппы на курс лечения оказалось необходимым и достаточным провести 6,8 сеанса ГБО с колебаниями от 3 сеансов (1 больной) до 9 (2 больных) при давлении кислорода в пределах  $173,6 \pm 3,9$  кПа и длительностью сеанса до  $55,9 \pm 1,4$  мин.

Приводим наиболее характерный пример.

Больной К., 48 лет, поступил в больницу на 2-е сутки от начала заболевания с жалобами на резкую слабость, головокружение, снижение зрения, диплопию, затруднение при глотании воды, изменение голоса. Заболел остро через 72 ч после употребления в пищу консервированных грибов домашнего приготовления. Появилась головная боль, нарушилось глотание. К утру следующего дня состояние и самочувствие ухудшились: появились дисфония, диплопия, нарушилась артикуляция. В течение дня описанная симптоматика продолжала нарастать, однако к врачу больной обратился только спустя еще сутки и сразу был госпитализирован с диагнозом «ботулизм».

При поступлении общее состояние больного оценено как тяжелое. При общем осмотре патологии в легких не выявлено, ЧДД — 20 в 1 мин, сердечные тоны приглушены, ЧСС — 78 в 1 мин. Язык суховат, обложен серым налетом. Живот мягкий, без-



болезненный. Стул был утром в день госпитализации. В неврологическом статусе имели место умеренный парез лицевого нерва по периферическому типу, полуптоз, умеренный мидриаз, снижение всех зрачковых реакций, нарушение глотания даже малых порций воды, ограничение подвижности мягкого неба.

Несмотря на начатые уже в приемном отделении активные терапевтические мероприятия, состояние больного продолжало прогрессивно ухудшаться: ЧСС увеличилась до 88 в 1 мин, сердечные тоны стали глухими, появилось вздутие живота, ослабли зрачковые реакции, исчезли движения мягкого неба. Больной был срочно переведен в отделение ГБО.

Первый сеанс ГБО (176 кПа — 60 мин) начат немедленно после поступления в отделение ГБО. На режиме изопрессии отмечена положительная динамика в течении процесса: ЧСС изменилась с 88 до 82 ударов в 1 мин, ЧДД — с 18 до 12 в 1 мин, облегчилось дыхание, исчезла диплопия. В течение 4 ч после окончания сеанса ГБО описанные изменения в состоянии пациента оставались стабильными, однако затем вновь появилась тенденция к ухудшению состояния. Через 8 ч после первого сеанса ГБО больной стал вялым, адинамичным. Нарастали парез лицевого нерва, мидриаз, полностью исчезли зрачковые реакции, уменьшилась амплитуда движения глазных яблок во все стороны, больной перестал глотать слюну. Проведен второй сеанс ГБО: изопрессия — 176 кПа, длительность — 60 мин. На высоте «плато» имело место изменение ЧСС со 116 до 92 ударов в 1 мин, уменьшились диплопия и сухость во рту, стала четче речь. Для закрепления достигнутого эффекта через 6 ч был проведен третий сеанс ГБО (176 кПа — 60 мин). На высоте «плато» ЧСС замедлилась со 116 до 112 в 1 мин, больной отметил улучшение зрения. После сеанса самостоятельно смог проглотить несколько глотков воды, стал более активен.

В течение следующих суток пребывания больного в отделении ГБО состояние его продолжало постепенно улучшаться, нарастания неврологических проявлений болезни не наблюдалось. С интервалом в 12 ч были проведены четвертый и пятый сеансы ГБО при давлении кислорода в 196 кПа и длительности изопрессии в 60 мин. По окончании пятого сеанса больной почти свободно стал глотать жидкость, расширились движения глаз и мягкого неба, уменьшился птоз. В этот период тяжесть состояния пациента в целом обуславливалась уже не основным процессом, а присоединением правосторонней пневмонии, что было подтверждено рентгенологически. В связи с этим от дальнейшего продолжения ГБО-терапии решено было воздержаться. К лечению добавили пенициллин по 1 млн. ЕД 6 раз в сутки внутримышечно. После 12-часового наблюдения, во время которого состояние продолжало постепенно улучшаться, больной был переведен в инфекционное отделение, откуда через 29 дней выписан домой в удовлетворительном состоянии без каких-либо остаточных явлений.

Таким образом, у больных 2-й подгруппы также был достигнут абсолютный положительный результат, несмотря на некоторый «отсроченный» эффект ГБО-терапии. Положительное действие ГБО проявилось четкой позитивной динамикой в течении ботулизма

только после проведения 2—3 сеансов ГБО. Все пациенты этой подгруппы поправились, ни один больной не был переведен на ИВЛ.

**Эффективность ГБО-терапии у больных 3-й подгруппы.** 3-ю подгруппу составили 7 пациентов, сеансы ГБО у которых положительного влияния на динамику процесса не оказали, и по витальным показаниям этим пациентам была начата ИВЛ.

Мужчин было 4, женщины — 3. Средний возраст больных составил  $43,1 \pm 7,9$  года с колебаниями от 17 до 73 лет.

Тип токсина, вызвавшего заболевание, идентифицирован у 3 больных: токсином типа А были вызваны 2 заболевания, типом В — 1. У 4 пациентов тип токсина не установлен.

Инкубационный период заболевания был короток и составил  $15,1 \pm 2,0$  ч с колебаниями от 10 до 24 ч.

Сроки госпитализации больных 3-й подгруппы в приемное отделение клиники составили  $2,2 \pm 0,4$  сут от появления первых симптомов заболевания.

Хотя достоверные различия в выраженности симптоматики ботулизма у больных 1-й, 2-й и 3-й подгрупп не прослеживаются, в целом пациенты 3-й подгруппы производили впечатление более тяжелых больных. Обращали на себя внимание короткий инкубационный период и быстрое прогрессирование неврологической картины болезни, заметное даже на этапе от момента поступления больных в отделение ГБО до начала 1-го сеанса. 5 больных жаловались на чувство нехватки воздуха, дыхание было поверхностным, тахипноэ достигало  $28,9 \pm 3,5$  в 1 мин. У 3 больных наблюдался цианоз губ и ногтей, у 2 — гиперемия лица. 6 из 7 больных не могли проглотить слюну, имели место афония и анартрия. У всех пациентов были выраженные глазодвигательные нарушения; у 5 больных — полная наружная и внутренняя офтальмоплегия. Выраженность других симптомов ботулизма также приближалась или была равна максимальной.

Изменения, наблюдаемые во время сеансов ГБО у больных 3-й подгруппы, резко отличались от таковых у больных 1-й и 2-й подгрупп. Если в 1-й и 2-й подгруппах имелась четкая закономерность в течении процесса на фоне ГБО-терапии, что проявля-

лось уменьшением выраженности неврологической симптоматики ботулизма, изменением ЧСС и ЧДД во время и непосредственно после сеанса, то у пациентов 3-й подгруппы такой закономерности не выявлялось. К наиболее общим особенностям течения болезни у данного контингента больных следует отнести отсутствие прерывающего или останавливающего развития болезни эффекта сеансов ГБО и закономерное снижение эффективности каждого последующего сеанса ГБО. Так, у большинства больных (у 6 из 7) во время 1—2-го сеанса ГБО ЧСС и ЧДД либо не менялись, либо увеличивались. На основании наших наблюдений увеличение ЧСС и ЧДД во время сеансов ГБО следует считать прогностически неблагоприятным признаком в плане возможного перевода больных на ИВЛ. При этом неврологическая симптоматика ботулизма в период изопрессии, хотя и претерпевала некоторые положительные изменения, однако достигнутый результат был крайне нестойк и исчезал практически в момент окончания сеанса.

Приводим наиболее характерный пример такого течения болезни.

Больная Р., 55 лет, поступила в инфекционное приемное отделение клиники на 6-й день болезни с жалобами на резкую слабость, чувство нехватки воздуха, невозможность глотания даже воды, нарушение зрения. Заболела остро через 10 ч после употребления в пищу маринованных грибов домашнего приготовления. Появились тошнота, многократная рвота, боли в животе. Состояние в течение дня не улучшалось. На следующий день с утра появились диплопия, затруднения при глотании, сухость во рту. Выраженность симптоматики постепенно увеличивалась, однако к врачу обратилась только на 6-й день болезни и сразу была направлена на госпитализацию в больницу г. Ступино, где ей внутривенно ввели по 20 тыс. МЕ противоботулинической сыворотки типа А и Е и 10 тыс. МЕ — типа В, после чего больную немедленно перевели в московскую клинику.

В связи с тяжестью общего состояния больная из приемного отделения сразу направлена в отделение ГБО.

При осмотре в отделении ГБО обращали на себя внимание вялость, бледность кожных покровов, дыхание было поверхностным, тахипноэ — 40 в 1 мин. Сердечные тоны были резко приглушены, ЧСС — 100 в 1 мин, АД 22,7/13,3 кПа (170/100 мм рт. ст.). Неврологическая симптоматика болезни была крайне выраженной — имелась протоз, мидриаз с очень вялыми зрачковыми реакциями, нарушение глотания (больная не глотала даже слюну). При лабораторном исследовании выявлены умеренная гипоксемия, выраженная гиперкапния ( $P_{O_2}$  в артеризированной крови 10,93 кПа,  $P_{CO_2}$  8,93 кПа) и декомпенсированный ацидоз (рН

7,27). В связи с артериальной гипертензией первый сеанс ГБО проводился на режиме 127 кПа длительностью 60 мин. На высоте «плато» больная отметила улучшение самочувствия, стало легче дышать, уменьшились птоз и диплопия, ЧСС и ЧДД изменились с 92 до 80 и с 40 до 36 в 1 мин соответственно. Однако по окончании сеанса имело место практически немедленное исчезновение достигнутых положительных сдвигов. вновь появилось и стало нарастать чувство нехватки воздуха, ухудшилось зрение. Тахипноэ постепенно нарастало и через 4 ч достигло 44 в 1 мин, появился цианоз губ и ногтей. По витальным показаниям начат второй сеанс ГБО при давлении кислорода 137 кПа длительностью 45 мин. На режиме изопрессии больная отметила исчезновение чувства нехватки воздуха, однако ЧСС и ЧДД не снизились, уменьшения неврологической симптоматики не отмечалось. По окончании сеанса вновь появились жалобы на удушье, в связи с чем сразу начат третий сеанс ГБО с параметрами: «плато» — 127 кПа, длительность — 30 мин. На режиме изопрессии больная отметила облегчение дыхания, несколько уменьшился цианоз. Однако, как и во время второго сеанса ГБО, ЧСС и ЧДД не уменьшились, глубина неврологических нарушений не изменилась. По окончании ЧДД резко увеличилась, достигнув 64 в 1 мин, нарастала гипоксемия ( $P_{O_2}$  артериализированной крови 7,998 кПа). Начата вспомогательная ИВЛ чистым кислородом. Однако тяжесть состояния больной продолжала нарастать: появились клинические и рентгенологические признаки начинающегося отека легких, усилилась гиперкапния ( $P_{CO_2}$  13,33 кПа), вследствие чего через 7½ ч после окончания третьего сеанса ГБО больная была переведена на ИВЛ.

Однако истинно неблагоприятной реакцией на сеанс ГБО являлась реакция, названная нами «парадоксальной». Она наблюдалась только у больных с выраженной клинической картиной ОДН и характеризовалась нарастанием неврологической симптоматики ботулизма, появлением чувства нехватки воздуха, резким увеличением ЧСС и ЧДД непосредственно во время сеанса, что требовало его немедленного прерывания.

Парадоксальная реакция отмечена нами у 3 пациентов. После прерывания сеанса выраженность симптоматики у больных на короткий период возвращалась к исходному, наблюдаемому до сеанса, уровню. Однако в целом процесс имел тенденцию к неуклонному прогрессированию, что вызвало необходимость начать ИВЛ. 2 больным это осуществлено через 1 ч, а 1 больному — через 17 ч после окончания последнего сеанса ГБО.

Приводим клинический пример.

Больная Л., 17 лет, поступила в отделение ГБО на второй день от начала заболевания. При поступлении состояние тяже-

лое. Бледна, ногтевые пластинки умеренно цианотичны. Дыхание 28 в 1 мин, поверхностное, с участием вспомогательных мышц. Сердечные тоны приглушены, ритмичны, ЧСС — 100 в 1 мин, АД 20/12 кПа (150/90 мм рт. ст.). Язык обложен белым налетом, сухой. Живот умеренно вздут, стула нет 3 дня. Отмечались резкое сужение глазных щелей, выраженный мидриаз с почти полным отсутствием всех зрачковых реакций, ограничение движений глазных яблок во все стороны, полная афония, дизартрия. Мягкое небо нависало на корень языка, глоточный рефлекс отсутствовал. Больная не глотала даже слюны.

Первый сеанс начат через 1 ч от момента поступления в отделение ГБО. На режиме изопрессии (147 кПа — 30 мин) больная отметила улучшение самочувствия, уменьшилось участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, появился голос. Однако наряду с этим зарегистрировано нарастание тахикардии (со 100 до 116 в 1 мин) и тахипноэ (с 28 до 36 в 1 мин). В связи с этим сеанс был прекращен, но ни ЧСС, ни ЧДД после декомпрессии не изменились. В течение 25 мин состояние больной оставалось относительно стабильным, после чего вновь было отмечено нарастание цианоза. Второй сеанс ГБО начат через 75 мин после окончания первого. На 25-й минуте изопрессии на режиме 167 кПа возникла «парадоксальная» реакция: исчезла фонация, резко усилилось участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, пациентка пожаловалась на ухудшение самочувствия. Сеанс ГБО был прекращен, после чего состояние несколько улучшилось (больная отметила облегчение дыхания, ЧДД уменьшилась с 36 до 32 в 1 мин). Однако в течение последующих 45 мин состояние вновь стало прогрессивно ухудшаться — нарастали тахикардия и тахипноэ, усиливалось чувство нехватки воздуха. В конце указанного периода времени у пациентки возникло гипоксическое возбуждение, и по витальным показаниям она была переведена на ИВЛ.

Т а б л и ц а 13

Снижение эффективности ГБО-терапии у больных 3-й подгруппы в зависимости от порядкового номера сеанса

| Номер сеанса | Наблюдаемый эффект  |
|--------------|---|
| 1—2-й        | Объективно и субъективно отмечаемые улучшения в состоянии и самочувствии больного, исчезающие после окончания сеанса. ЧСС и ЧДД незначительно уменьшаются, не меняются или повышаются |
| 2—3-й        | Положительных сдвигов в общем и неврологическом статусе нет. ЧСС и ЧДД не меняются или умеренно повышаются. По окончании сеанса патологический процесс быстро прогрессирует           |
| 3—5-й *      | «Парадоксальная» реакция: резкое прогрессирование неврологических нарушений, выраженное увеличение ЧСС и ЧДД. Сеанс прерывается   |

\* У 1 больной «парадоксальная» реакция имела место во время 2-го сеанса ГБО.

Несмотря на малое число наблюдений (7 больных), снижение эффективности каждого последующего сеанса ГБО у больных 3-й подгруппы было настолько отчетливым, что позволило представить данную закономерность в виде таблицы (табл. 13).

Следует отметить, что попытка повысить эффективность ГБО-терапии у больных 3-й подгруппы путем увеличения давления кислорода на режиме изопрессии не только не оказала положительного действия, но, напротив, привела к крайне нежелательному последствию — острой кислородной интоксикации.

Приводим пример.

Больной Л., 26 лет, поступил в инфекционное приемное отделение клиники на 2-й день от начала заболевания с жалобами на слабость, невозможность сделать глубокий вдох, сухость во рту, изменение голоса, затруднения при глотании даже небольших порций воды, диплопию, головокружение.

При осмотре в приемном отделении общее состояние больного оценено как тяжелое. Начата массивная внутривенная дезинтоксикационная терапия, внутримышечно введено по 20 000 МЕ противоботулинической сыворотки типов А и Е и 10 000 МЕ типа В. Однако состояние продолжало ухудшаться — нарастало чувство нехватки воздуха, углублялись неврологические нарушения, в связи с чем больного перевели в отделение ГБО.

При общем осмотре в отделении ГБО обращали на себя внимание бледность кожных покровов, легкий цианоз ногтевых пластинок ( $P_{aO_2}$  равно 8,27 кПа,  $P_{aCO_2}$  — 4,93 кПа). Дыхание было поверхностным, ЧДД — 24 в 1 мин, глубокий вдох невозможен, кашлевой рефлекс отсутствовал. Отмечалась приглушенность сердечных тонов, ЧСС — 72 в 1 мин, АД 17,3/10,7 кПа (130/80 мм рт. ст.). Живот был вздут, при пальпации умеренно болезнен в надчревной области. Неврологическая картина была ярко выраженной — имелись птоз, полная наружная и внутренняя офтальмоплегия, дизартрия, дисфония, невозможность глотания, парез мягкого неба и мышц глотки, отсутствие глоточного рефлекса.

Первый сеанс начат через 1½ ч от момента поступления в отделение ГБО. Из-за жалоб на боли в ушах компрессия была ступенчатой: 108 кПа — 10 мин; 118 кПа — 20 мин; 127 кПа — 5 мин; 137 кПа — 25 мин. Во время сеанса каких-либо изменений как в общем состоянии больного, так и в неврологическом статусе не зарегистрировано. Второй сеанс ГБО начат через 8 ч после окончания первого. Компрессия ступенчатая, «плато» 127 кПа — 60 мин, однако никаких положительных изменений в состоянии больного отмечено не было. Напротив, после окончания сеанса стала постепенно нарастать выраженность неврологических нарушений, появилась гиперемия лица, углубились гипоксия и гиперкапния ( $P_{O_2}$  артеризированной крови — 7,33 кПа,  $P_{CO_2}$  — 6,39 кПа), в связи с чем больному начат третий сеанс ГБО с параметрами: изопрессия — 216 кПа, длительность — 40 мин. Во вре-

мя сеанса пациент отметил некоторое улучшение самочувствия, уменьшился птоз, стала чище речь. Однако гиперемия и цианотичность кожи не уменьшились, а ЧДД, напротив, увеличилась с 22 до 24 в 1 мин. Четвертый сеанс ГБО начат через 6 ч на режиме в 255 кПа. В течение первых 10 мин сеанса больной испытывал чувство комфорта, ЧСС уменьшилась с 90 до 84 в 1 мин. Однако на 15-й минуте «плато» пациент стал беспокоен, пожаловался на появление ощущения «жара», увеличилась тахикардия (до 100 в 1 мин). После снижения давления до 226 кПа больной успокоился, ЧСС уменьшилась до 84 в 1 мин. В течение 15 мин состояние оставалось стабильным, после чего вновь нарастала тахикардия (до 96 в 1 мин), больной стал беспокоен. Решено было прекратить сеанс, однако в момент декомпрессии на режиме 216 кПа у пациента возникли генерализованные тонические судороги с потерей сознания, остановкой дыхания, произвольным мочеиспусканием. Проведена экстренная декомпрессия, больной интубирован, и начата ИВЛ. Процесс выздоровления был длительным: спонтанное дыхание восстановилось лишь спустя 21 сут от начала ИВЛ; только на 26-й день от момента госпитализации общее состояние больного было впервые оценено как состояние средней тяжести.

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 50-й день пребывания в стационаре.

В среднем больным 3-й подгруппы до перевода на ИВЛ было проведено  $2,6 \pm 0,5$  сеанса ГБО при давлении кислорода в пределах  $161,9 \pm 7,9$  кПа и длительности изопрекции  $42,8 \pm 4,0$  мин. Интервалы между сеансами достигали  $6,6 \pm 0,7$  ч с колебаниями от 40 мин до 10 ч. Перевод на ИВЛ осуществлен после 1-го сеанса у 1 больного, после 2-го — у 4, после 4-го — у 1 и после 5-го — у 1 больного.

В последующем у 4 из 7 пациентов, находившихся на ИВЛ, сеансы ГБО были продолжены. До начала ИВЛ эти больные уже получили от 1 до 5 сеансов ГБО. Курс ГБО-терапии возобновлялся только после полной адаптации больного к респиратору при условии отсутствия выраженных воспалительных изменений в легочной ткани.

Несколько особняком в описываемой группе больных стоит больной Г., 73 лет, у которого наличие пневмонии не позволило продолжать курс ГБО-терапии в течение 29 сут от начала ИВЛ и сеансы были начаты в период, когда больной уже мог в течение 5—10 ч оставаться на спонтанном дыхании, поэтому сеансы ГБО проводились в периоды самостоятельного дыхания. Остальным пациентам ИВЛ в барокамере осуществлялась аппаратом «Ассистор-643», входящим в комплект барокамеры.

Параметры сеансов ГБО составили: давление на «плато» —  $171,7 \pm 8,8$  кПа, длительность —  $44,6 \pm 3,6$  мин. Перерывы между сеансами не превышали 12—24 ч.

В целом больные хорошо переносили сеансы ГБО. Так, на режиме изопрессии у пациентов появлялось чувство комфорта, несколько уменьшалась выраженность неврологической симптоматики, отмечалось уменьшение ЧСС на  $7,2 \pm 3,5$  удара в 1 мин. Однако достигнутые улучшения были нестойкими и существенного влияния на динамику процесса не оказали. Так, из этих 4 пациентов 2 выздоровели, 2 умерли. Длительность ИВЛ у поправившихся больных равнялась 23 дням. За этот период один пациент получил 2, другой — 6 сеансов ГБО. Курс ГБО был им прекращен в связи с развившимися осложнениями — двухсторонним отитом и пневмонией у одного больного и пневмонией — у другого.

Приведем клинический пример.

Больной О., 23 лет, поступил в приемное инфекционное отделение клиники на 4-е сутки от начала заболевания в тяжелом состоянии с жалобами на чувство нехватки воздуха, невозможность глотания, нарушение речи и зрения. Заболел остро через 18 ч после употребления в пищу грибов домашнего консервирования, когда с утра появились диплопия, «туман» перед глазами, слабость. Самочувствие ухудшалось: к вечеру того же дня отмечались затруднения при глотании и дыхании. В течение последующих 2 сут симптоматика нарастала, однако за медицинской помощью обратился только через 3 дня и сразу был госпитализирован в городскую больницу, где диагностирован ботулизм. Больному введена противоботулиническая сыворотка в дозах по 15 тыс. МЕ типа А и Е и 5 тыс. МЕ — типа В и осуществлен перевод в московскую клинику.

В инфекционном приемном отделении диагноз ботулизма подтвержден, и для дальнейшего лечения больной направлен в отделение ГБО.

При осмотре в отделении ГБО состояние оценено как тяжелое. Больной бледен, имеется акроцианоз. Дыхание поверхностное, ЧДД — 20 в 1 мин, кашлевой толчок резко снижен. Аускультативно в нижних отделах правого легкого дыхание ослабленное. Сердечные тоны приглушены, тахикардия до 110 в 1 мин, АД 18,7/12 кПа (140/90 мм рт. ст.). Язык влажный, умеренно обложен белесым налетом. Во рту много слюны. Живот мягкий, стул был после клизмы, сделанной в приемном инфекционном отделении. Неврологические нарушения выражены ярко: лицо больного амимично, почти полный птоз, выраженный мидриаз со снижением зрачковых реакций, ограничение движений глазных яблок во все стороны. Больной не глотает, мягкое небо неподвижно, глоточный рефлекс не вызывается. Имеются дизартрия и афония. Язык за край зубов высунуть не может.



В течение последующих 36 ч на фоне активной базисной терапии, включающей введение поливалентной противоботулинической сыворотки (по 20 тыс. МЕ типа А и Е и 10 тыс. МЕ — типа В) каждые 8 ч, больному было проведено 5 сеансов ГБО на режимах 147—167 кПа, длительностью 40—50 мин, с интервалом в 6 ч. Однако, несмотря на некоторую положительную динамику, зарегистрированную после первых двух сеансов, состояние за описанный период продолжало прогрессивно ухудшаться, что выразилось в нарастании выраженности неврологических проявлений болезни и в углублении клинической картины ОДН. С каждым последующим сеансом ГБО эффективность их снижалась, и во время пятого сеанса имела место «парадоксальная» реакция. По окончании сеанса больному произведена интубация трахеи и начата ИВЛ аппаратом РО-6 с параметрами: ДО — 750 мл, МОД — 20 л/мин, ОК — 50 %.

Шестой сеанс ГБО проведен спустя 1½ сут после начала ИВЛ («плато» — 127 кПа, длительность — 45 мин). Во время сеанса больной отметил облегчение дыхания, уменьшился птоз, расширились движения глазных яблок, на 24 удара в 1 мин уменьшилась ЧСС (со 120 до 96). Сразу после декомпрессии пациенту проведена трахеостомия, ИВЛ продолжалась в тех же параметрах. Достигнутые положительные сдвиги сохранялись 1—1½ ч после сеанса, а затем глубина неврологических нарушений вернулась к исходному (как до шестого сеанса) уровню. В течение последующих суток состояние пациента оставалось стабильным. По истечении указанного срока больному проведен седьмой сеанс ГБО («плато» — 167 кПа, длительность — 40 мин), в течение и после которого отмечалось уменьшение птоза, оживление мимики и зрачковых реакций. Однако больной стал жаловаться на боли в ушах, глухоту, в связи с чем он был осмотрен отоларингологом, который диагностировал двухсторонний катаральный отит. Учитывая, что одновременно с этим у больного в нижних отделах обоих легких стали выслушиваться влажные разнокалиберные хрипы, от дальнейшего проведения сеансов ГБО решено было воздержаться. В последующем болезнь регрессировала крайне медленно. Спонтанное дыхание восстановилось только спустя 23 дня от начала ИВЛ. Пациент был выписан домой в удовлетворительном состоянии на 48-й день пребывания в стационаре.

Несмотря на активные терапевтические и реанимационные мероприятия, жизнь 2 из этих 4 пациентов спасти не удалось. Больные умерли от различных гнойных осложнений. Приводим выписки из историй болезни.

Больной Г., 73 лет. Сеансы возобновлены спустя 29 дней от начала ИВЛ, в периоды спонтанного дыхания, которые достигали 5—10 ч в сутки (до начала ИВЛ больной получил 2 сеанса ГБО). На 30-й минуте третьего сеанса ГБО (127 кПа), протекавшего без видимого эффекта, больной стал жаловаться на усталость, в связи с чем сеанс был прекращен. В течение последующих 1½ сут состояние больного постепенно улучшалось, длительность периодов спонтанного дыхания составила 14 ч; ИВЛ возобновлялась только в ночное время. Проведен четвертый сеанс ГБО

(127 кПа — 40 мин), во время которого ни положительной, ни отрицательной динамики в течении процесса отмечено не было. Однако после сеанса больной стал агрессивен, возбужден, появились признаки неадекватности спонтанного дыхания, в связи с чем на 6 ч вновь была возобновлена ИВЛ. В течение последующих 3 сут больной находился на спонтанном дыхании, общее состояние пациента медленно улучшалось. По истечении указанного срока больной без видимой причины потерял сознание, развился отек легких, который удалось быстро купировать медикаментозными средствами и возобновлением ИВЛ. Однако сознание не возвращалось. На рентгенограмме стала отчетливо вырисовываться картина двухсторонней нижнедолевой пневмонии. Несмотря на массивную антибактериальную терапию, в течение последующих 10 сут состояние больного неуклонно ухудшалось, что было связано как с прогрессированием воспалительных изменений в легких, так и с появлением очагов воспаления в других органах и тканях. Больной скончался на 45-й день от момента госпитализации.

Подобное течение болезни наблюдалось и у другого больного.

Больной К., 54 лет, получал после начала ИВЛ 4 сеанса ГБО на режимах 147—196 кПа, длительностью 20—75 мин. Во время первого сеанса (157 кПа — 40 мин) дважды возникло двигательное возбуждение, больной был беспокоен, ЧСС ускорилась со 126 до 140 в 1 мин, вследствие чего сеанс был прерван. Динамика в неврологическом статусе отсутствовала. Спустя сутки проведены два последующих сеанса ГБО (196 кПа — 75 мин и 157 кПа — 50 мин) с интервалом 13½ ч. В период изопрессии больной отметил улучшение самочувствия, имело место уменьшение ЧСС со 102 до 90 и со 100 до 96 в 1 мин), однако выраженность неврологических нарушений осталась без изменений, сохранялась неадекватность спонтанного дыхания. Последний сеанс ГБО начат спустя 30 ч после окончания предшествующего сеанса. На 20-й минуте «плато» (147 кПа) у больного увеличилась ЧСС (со 100 до 106 в 1 мин), появились жалобы на чувство нехватки воздуха. Сеанс был прекращен. Учитывая отсутствие положительного эффекта от применения ГБО-терапии и появление аускультативной картины правосторонней нижнедолевой пневмонии, от последующих сеансов ГБО решено было отказаться.

В дальнейшем на фоне активной базисной терапии глубина неврологических нарушений постепенно уменьшалась, однако прогрессирование воспалительных изменений в легких остановить не удалось. Несмотря на массивную антибактериальную терапию (всего за курс лечения получил левомецетин сукцината натрия 10,5 г, пеницилина — 220 млн. ЕД, тетраолеана — 6 г, морфоноклина — 2,2 г, гентамицина сульфата — 1,4 г, карбенициллина — 28 г), прогресс принял септический характер, появились вторичные гнойные очаги во многих органах и тканях. Больной скончался на 26-й день пребывания в стационаре. На вскрытии выявлены нагноение трахеостомы, флегмона клетчатки шеи вокруг стомы, фибринозный трахеобронхит, двусторонняя сливная субтотальная бронхопневмония, двухсторонний фибринозный плеврит, флег-

мононо-язвенный холецистит, абсцесс левой доли щитовидной железы.

Из 3 больных 3-й подгруппы, которым сеансы ГБО после перевода на ИВЛ больше не проводились, 1 пациент выздоровел, 2 больных умерли. В одном наблюдении смерть наступила от острой сердечной недостаточности через 55 мин от начала ИВЛ; в другом наблюдении неблагоприятный исход имел место на 7-е сутки от начала ИВЛ и был обусловлен легочно-сердечной недостаточностью, развившейся на фоне двухсторонней крупноочаговой пневмонии.

Таким образом, из 7 больных 3-й подгруппы выздоровели 3 пациента, умерли 4.

С целью выяснения достоверности результатов, полученных при лечении больных тяжелыми формами ботулизма с использованием в комплексе классических терапевтических мероприятий сеансов ГБО, нами были проанализированы результаты, достигнутые при лечении больных тяжелыми формами ботулизма за период 1974—1977 гг., т. е. за период, непосредственно предшествующий началу работы отделения ГБО.

Эту контрольную группу составили 37 пациентов. Среди них были 13 мужчин и 24 женщины. Средний возраст больных составил  $38,7 \pm 2,1$  лет с колебаниями от 19 до 70 лет.

Диагноз ботулизма ставился на основании клинической картины и анамнестических данных. Диагноз подтвержден обнаружением и идентификацией токсина в продуктах питания и (или) в сыворотке крови у 24 пациентов. Токсин типа А идентифицирован у 12 больных, типа В — у 9, типа Е — у 3 больных. У 13 больных тип токсина не установлен.

Заболевание ботулизмом было связано с употреблением в пищу продуктов домашнего приготовления у всех пациентов. Консервированные (соленые или маринованные) грибы послужили причиной заболевания у 28 больных, рыба (соленая, вяленая, копченая) — у 9.

Инкубационный период равнялся в среднем  $20,9 \pm 2,4$  ч с колебаниями от 5 до 48 ч.

Сроки госпитализации в инфекционное отделение составили  $2,1 \pm 0,4$  сут от начала заболевания.

Клиническая картина ботулизма у всех пациентов была ярко очерченной. Имели место слабость, чувство недомогания, затруднения при дыхании, резкая сухость во рту. Симптоматика поражения нервной системы включала в себя птоз, мидриаз, со снижением или полным отсутствием всех зрачковых реакций, нарушение движений глазных яблок во все стороны, вплоть до полной неподвижности, грубые нарушения фонации и артикуляции, резкое нарушение глотания даже жидкости, вялость или отсутствие движений мягкого неба с угнетением или отсутствием глоточного рефлекса. Выраженной асимметрии неврологических нарушений (анизокория, стробизм) не наблюдалось, чувствительная сфера не страдала.

Адекватная базисная терапия, начатая с момента поступления больных в инфекционное отделение клиники, позволила быстро стабилизировать состояние 7 больных. Несмотря на выраженность всей симптоматики ботулизма, эти больные в реанимационных мероприятиях не нуждались и прошли весь курс лечения в инфекционном отделении.

Отсутствие эффекта от проводимой терапии и прогрессирование тяжести ботулинической интоксикации у 28 больных явились причиной перевода их в реанимационное отделение.

За описываемый период в реанимационном отделении находилось 30 больных ботулизмом. 28 больных были переведены в отделение реанимации из инфекционного отделения, 2 больных поступили в реанимационное отделение уже с ИВЛ, минуя приемный покой. ИВЛ была начата им в других клиниках.

7 больным из 28 базисные лечебные мероприятия ликвидировали угрозу развития ОДН, ИВЛ этим больным не проводилась, и после 6—10 дней пребывания в реанимационном отделении эти пациенты были переведены обратно в инфекционное отделение.

Тяжесть состояния 21 пациента из 28, отсутствие эффекта от проводимой базисной терапии, проявившееся нарастанием неврологической симптоматики и развитием ОДН, послужили причиной перевода этих больных на ИВЛ. При этом ликвидация гипоксической гипоксии не сопровождалась сколько-нибудь заметным уменьшением выраженности неврологических

расстройств, которые регрессировали крайне медленно. Дать статистический анализ порядку и динамике обратного развития отдельных неврологических проявлений ботулизма не возможно, так как этот процесс является сугубо индивидуальным и не подчиняется законам нормального распределения.

Несмотря на активные терапевтические и реанимационные мероприятия, 14 из 23 пациентов, находившихся на ИВЛ, умерли, 9 больных выздоровели. У последних длительность ИВЛ была различной и составила в среднем  $9,8 \pm 2,0$  сут с колебаниями от 2 до 20 дней.

Приводим различные осложнения, которые имели место у 23 больных, находившихся на ИВЛ в реанимационном отделении клиники за период 1974—1977 гг., и которые оказали существенное влияние на течение и исход болезни (табл. 14).

Больные выписывались домой только при условии хорошего самочувствия, при отсутствии неврологических проявлений болезни и восстановлении функций желудочно-кишечного тракта. В среднем длительность пребывания в стационаре больных с тяжелыми формами ботулизма составила  $34,3 \pm 3,6$  дня.

Результаты лечения больных с тяжелыми формами ботулизма за период 1974—1977 гг. суммированы в табл. 15.

Таким образом, показатели летальности у больных с тяжелыми формами ботулизма за период 1974—1977 гг. составили 37,8 %.

При сравнении результатов, полученных до и после включения сеансов ГБО в комплексную терапию больных с тяжелыми формами ботулизма, выявляет-

Т а б л и ц а 14

**Важнейшие осложнения, имевшие место у больных контрольной группы, находившихся на ИВЛ за период 1974—1977 гг.**

| Осложнение                                       | Число наблюдений |
|--|------------------|
| Пневмонии  | 22               |
| Тромбоэмболия ветвей легочной артерии            | 1                |
| Массивное желудочно-кишечное кровотечение        | 1                |
| Кровотечение из эрозированной безымянной артерии | 1                |
| Субплевральный абсцесс                           | 1                |
| Септикопиемия                                    | 1                |
| Пролежни   | 1                |

ся статистически достоверно ( $p < 0,01$ ) снижение числа переводов больных на ИВЛ (табл. 16) и уменьшение числа неблагоприятных исходов (табл. 17).

Таблица 15  
Результаты лечения больных тяжелыми формами ботулизма за период 1974—1977 гг.

| Всего больных | Переведено на ИВЛ | Умерли | Выздоровели |
|---------------|-------------------|--------|-------------|
| 37            | 23 *              | 14 **  | 23          |

\* Из них 2 пациента поступили в реанимационное отделение уже с ИВЛ.

\*\* Все 14 летальных исходов имели место у больных, находившихся на ИВЛ.

При оценке эффективности ГБО-терапии закономерно возникает вопрос о том, какая часть больных основной группы была бы переведена на ИВЛ при отсутствии в проводимой терапии сеансов ГБО. Анализируя течение болезни у пациентов основной и контрольной групп с учетом их статистической идентичности, нами сделан вывод, что однозначно ответить на этот вопрос нельзя, так как у больных ботулизмом развитие ОДН предсказать невозможно. Так, за период 1974—1977 гг. в реанимационное отделение клиники в связи с угрозой развития ОДН было переведено из общего инфекционного отделения 28 больных контрольной группы, однако ИВЛ потребовалось только 21 пациенту. У остальных 7 больных угроза развития ОДН не реализовалась и ИВЛ им не потребовалась.

Таблица 16

Частота переводов больных тяжелыми формами ботулизма на ИВЛ при ГБО-терапии

| Группа                          | Период (годы) | Общее число больных | Число больных, переведенных на ИВЛ |
|---------------------------------|---------------|---------------------|------------------------------------|
| Контрольная (без ГБО-терапии) * | 1974—1977     | 35 *                | 21                                 |
| Основная (с ГБО-терапией)       | 1978—1981     | 40                  | 7                                  |

\* В таблицу не включены 2 больных, поступивших в реанимационное отделение уже с ИВЛ.

Т а б л и ц а 17

## Влияние ГБО-терапии на исход тяжелых форм ботулизма

| Группа                        | Период (годы) | Число больных | Выздоровели | Умерли |
|-------------------------------|---------------|---------------|-------------|--------|
| Контрольная (без ГБО-терапии) | 1974—1977     | 37            | 23          | 14     |
| Основная (с ГБО-терапией)     | 1978—1981     | 40            | 36          | 4      |

Несомненный интерес представляет выяснение лечебных возможностей ГБО у больных с тяжелыми формами ботулизма в зависимости от типа токсина, вызвавшего заболевание. Так, тип А токсина обнаружен у 6 пациентов, из которых на ИВЛ было переведено 2, из них умер 1 больной. Типом В токсина было вызвано 13 случаев заболевания, ИВЛ потребовалась лишь 1 пациентке, летальных исходов не зарегистрировано. Тип Е токсина послужил причиной одного заболевания, закончившегося благоприятно без использования ИВЛ.

Таким образом, статистически достоверной является меньшая эффективность сеансов ГБО ( $\chi^2 = 4,78$ ;  $p < 0,05$ ) у больных ботулизмом, вызванным токсином типа А, чем у больных ботулизмом типов В и Е, вместе взятых, что можно объяснить более тяжелым течением ботулизма типа А у людей [Бургазов П. Н., Румянцев С. Н., 1974]. В то же время следует отметить, что дать убедительную трактовку неодинакового воздействия сеансов ГБО на динамику процесса у больных с тяжелыми формами ботулизма в настоящее время не представляется возможным. Выделение в группе больных, получавших сеансы ГБО, 3 подгрупп стало возможным только после оценки эффективности всего курса ГБО-терапии у каждого конкретного пациента. При этом ни пол, ни возраст, ни длительность инкубационного периода, ни порядок появления и скорость нарастания неврологической симптоматики, ни выраженность клинической картины болезни не являются достоверными критериями для прогнозирования степени эффективности сеансов ГБО. Так, в целом больные 3-й подгруппы имели более короткий инкубационный период

и несколько большую глубину выраженности клинической картины, однако как в 1-ю, так и во 2-ю подгруппу входили больные, течение болезни у которых характеризовалось как крайне коротким инкубационным периодом, так и максимальной выраженностью клинических проявлений. Из этого следует, что сеансы ГБО надо включить в комплексную терапию всех больных с тяжелыми формами ботулизма, так как положительный эффект методики очевиден, в то время как ни в одном случае не было зарегистрировано отрицательного воздействия сеансов ГБО на исход ботулинической интоксикации. Парадоксальную реакцию можно считать, по-видимому, примером отрицательного действия гипербарического кислорода на динамику (но не на исход) основного процесса, так как другие причины ухудшения состояния больных во время сеанса исключены. Однако по объективным данным больные, у которых она имела место, уже до сеанса нуждались в ИВЛ, и сеанс ГБО являлся в данном случае своеобразным «жестом отчаяния». Объяснение феномена возникновения парадоксальной реакции, на наш взгляд, кроется в том, что при повышении давления существенно увеличивается плотность вдыхаемой газовой смеси и, как следствие, имеет место повышение сопротивления на вдохе, требующее усиленной работы дыхательных мышц. В условиях ботулинической интоксикации при неадекватности спонтанного дыхания (если последняя имеет место уже до сеанса ГБО) такое положение вещей может приводить к срыву компенсаторных возможностей аппарата внешнего дыхания и к прогрессированию ОДН.

С другой стороны, возникновение «парадоксальной» реакции косвенно свидетельствует в пользу ведущей роли гипоксии (и, в частности, гистотоксической) в патогенезе ботулизма, так как только этим можно объяснить прогрессирование неврологической симптоматики болезни на фоне углубления гипоксического состояния, обусловленного ОДН. В обычных же условиях такого быстрого нарастания клинической картины ОДН, как правило, не наблюдается, поэтому, будучи растянут во времени, процесс усиления выраженности паралитического синдрома воспринимается как причина, но не как следствие ОДН,



в то время как эти процессы являются взаимообусловленными.

Таким образом, подводя итог исследованиям эффективности ГБО-терапии при комплексном лечении больных с тяжелыми формами ботулизма, можно прийти к следующим основным выводам.

Проведение сеансов ГБО показано больным с тяжелыми формами ботулизма в целях профилактики ОДН и снижения летальности.

Показателями эффективности сеанса ГБО служат уменьшение выраженности неврологических проявлений болезни, уменьшение ЧСС и ЧДД в период изопрессии, субъективно отмечаемое больным улучшение общего самочувствия и отсутствие тенденции к нарастанию тяжести процесса после начала ГБО-терапии.

Режим сеансов ГБО подбирается строго индивидуально. Оптимальным следует считать то минимальное давление кислорода, при котором появляется субъективное ощущение комфорта, уменьшается выраженность неврологических проявлений болезни, максимально уменьшаются ЧСС и ЧДД. Для больных с тяжелыми формами ботулизма таким режимом является давление в пределах 167—177 кПа при длительности экспозиции в пределах 40—60 мин. При отсутствии указанных изменений на рекомендуемом режиме давление кислорода может быть увеличено до 196—216 кПа, однако при этом значительно увеличивается риск развития кислородной интоксикации, начальные признаки которой служат показанием к немедленному прерыванию сеанса.

Интервал между сеансами ГБО зависит от динамики ботулинической интоксикации и подбирается индивидуально. Показанием к началу последующего сеанса является исчезновение положительных сдвигов, достигнутых за предшествующий сеанс. При стабильности достигнутого на режиме изопрессии эффекта, сеансы следует проводить с интервалом в 12—24 ч.

Показаниями к прекращению курса ГБО-терапии служит значительное уменьшение выраженности паралитического синдрома, проявляющееся ликвидацией угрозы развития ОДН, восстановлением акта глотания, фонации и артикуляции.

При глубоких нарушениях спонтанного дыхания ИВЛ остается методом выбора.

Получив столь обнадеживающие результаты при лечении больных с тяжелыми формами ботулизма с использованием в комплексе классических терапевтических мероприятий сеансов ГБО, мы в последующем стали применять эту методику у всех больных ботулизмом вне зависимости от тяжести процесса (при условии отсутствия противопоказаний). Так, при лечении больных с легкой и среднетяжелой формами ботулизма нами был во всех случаях получен абсолютный положительный эффект: уже после первого сеанса начиналось быстрое обратное развитие процесса, причем «возврата» симптоматики у этого контингента пациентов не наблюдалось. Всего на курс лечения больным с легкой формой ботулизма требовалось 1—2 сеанса ГБО, больным со среднетяжелой формой — 3—4 сеанса.

Таким образом, можно считать, что включение сеансов ГБО в комплексную терапию показано всем больным ботулизмом.

Однако и ИВЛ, и ГБО эффективны лишь в том случае, если наряду с ними проводится весь комплекс вспомогательных терапевтических мероприятий, который, на первый взгляд, кажется второстепенным, но игнорирование которого неизбежно сведет на нет все достигнутые с таким трудом результаты. Речь идет об уходе за больными, симптоматической терапии, физиотерапии и лечебной физкультуре. Часть этих вопросов уже рассматривалась нами в процессе изложения материала, посвященного лечению больных с тяжелыми формами ботулизма. Следует лишь добавить, что диета больных должна быть высококалорийной и легко усвояемой. При отсутствии самостоятельного стула всем больным показаны ежедневные очистительные клизмы. Симптоматическая терапия (витаминотерапия, сердечные средства, антигистаминные препараты и др.) назначается по показаниям. Комплекс упражнений лечебной физкультуры (особенно дыхательные упражнения) показан в период реконвалесценции всем пациентам, однако проводится он должен под наблюдением опытного инструктора. Физиотерапевтические мероприятия осо-

бенно эффективны при лечении различных осложнений: для ускорения рассасывания пневмонических очагов, постинъекционных инфильтратов и др.

Четких сроков выписки больных из стационара не существует, так как они зависят только от скорости обратного развития симптоматики как основного процесса, так и осложнений. Считаем, что больной может быть выписан после полного восстановления зрения, актов глотания, фонации и артикуляции и полном разрешении вторичных осложнений (если таковые имеются). При этом легкая слабость и тенденция к запорам не являются поводом для задержки больного в стационаре — такие пациенты могут быть направлены на амбулаторное лечение.

## Глава 8

### ПРОФИЛАКТИКА БОТУЛИЗМА

Профилактика ботулизма является трудоемким, но чрезвычайно важным мероприятием, ибо даже своевременно начатое и правильно организованное лечение не всегда оказывается эффективным, о чем свидетельствует сохраняющаяся во всем мире высокая летальность при данном заболевании.

Профилактика ботулизма затрудняется широким распространением *Cl. botulinum* в природе и чрезвычайной устойчивостью его спор к действию различных неблагоприятных условий окружающей среды, ввиду чего к важнейшим профилактическим мероприятиям относятся меры как по созданию условий, препятствующих росту и размножению возбудителя и обеспечивающих его уничтожение, так и акции, направленные на предотвращение попадания возбудителя в продукты питания. К последним относятся меры по поддержанию максимальной чистоты в местах приготовления тех пищевых продуктов, которые представляют собой потенциально благоприятную среду для развития *Cl. botulinum* (консервы, копчености и др.), и сокращение времени, в течение которого возможно заражение продукта. Так, разделка туш на мясокомбинатах и чистка рыбы на рыбозаводах должна производиться в предельно короткие сроки, ибо, как уже отмечалось выше, существует

реальная возможность быстрой посмертной инвазии возбудителя из кишечника трупа в ткани.

Особую опасность представляют собой продукты питания, законсервированные в герметически закрытой таре. Причиной фактического отсутствия случаев заболевания ботулизмом, связанных с употреблением в пищу консервов промышленного производства, является правильно организованный в Советском Союзе контроль за технологией производства, обеспечивающей полное уничтожение спор *Cl. botulinum*, что достигается автоклавированием готового продукта при температуре 120 °С не менее 30—40 мин и постоянным санитарным контролем за качеством готовой продукции с выбраковкой бомбажных банок, банок с нарушенной герметичностью и др. Это осуществляется персоналом санитарно-эпидемиологических станций, прикрепленным к каждому предприятию пищевой промышленности и точкам общественного питания.

Продукты питания, не подлежащие термической обработке, но которые также являются потенциально опасными в плане образования в них токсинов (соленая и копченая рыба, сало, колбасы), до поступления к потребителю должны храниться при максимально низких температурах, не изменяющих их органолептические свойства (не выше 10 °С).

Наибольшую опасность представляют собой продукты питания домашнего консервирования в герметически закупоренной таре, так как кустарными методами термической обработки добиться полного уничтожения спор *Cl. botulinum* не представляется возможным, в то время как самое тщательное мытье продуктов, предназначенных для консервирования, не гарантирует полного удаления спор с их поверхности. Особенно это относится к грибам, так как в силу особенностей строения плодового тела отмыть их от частичек грунта, содержащих споры *Cl. botulinum*, практически невозможно. Однако, несмотря на хорошее ознакомление населения с опасностями, которые таит в себе домашнее консервирование, отменные гастрономические качества этих продуктов (грибов, овощей, фруктов) часто берут верх над здравым смыслом, ввиду чего число «жертв» кустарного консервирования во всем мире не сокращается, а уве-

личивается. Такое положение не должно повлечь за собой отказ от санитарно-просветительной работы. Население необходимо непрерывно (и особенно в сезон сбора грибов, овощей и фруктов) информировать об опасности домашнего консервирования и о методах, снижающих риск возможности заболевания ботулизмом, таких, как отказ от полной герметичности (т. е. о возможности замены металлических крышек при консервировании на полиэтиленовые), хранение консервов при низкой температуре и обязательное их кипячение не менее 30 мин перед употреблением.

Население следует предостеречь и от приготовления сразу больших объемов солений, в частности грибов, в негерметичной таре «под гнетом» — в бочках, флягах, ведрах, так как на дне этих емкостей могут создаваться анаэробные условия, вследствие чего происходит токсинообразование.

Профилактические терапевтические мероприятия мы подробно описывали в разделе, посвященном лечению ботулизма. Следует лишь вкратце отметить, что эффективность профилактического введения противоботулинической сыворотки и промывания желудка и кишечника лицам, употреблявшим подозрительный пищевой продукт, сомнительна, так как в основной своей массе эти мероприятия осуществляются не ранее, чем спустя 24—36 ч от момента попадания токсина в желудочно-кишечный тракт пациента, т. е. когда основная масса яда уже проникает в ЦНС. По-настоящему действенной мерой является наблюдение за данным контингентом людей с немедленным началом всего комплекса терапевтических мероприятий, принятого при лечении больных ботулизмом, при появлении малейших признаков заболевания.

Активная иммунизация ботулиническим анатоксином, проводится лицам, в силу профессиональной необходимости имеющих контакт с токсином *Cl. botulinum*.

Подходя к завершению изложения материала, накопленного экспериментаторами и клиницистами за полуторавековой период, следует отметить, что работы по изучению проблемы ботулизма еще далеки от завершения. Данное заболевание еще остается трагедией, и избавление человечества от него является долгом медицинских работников всего мира.

## СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Абиджанова М. Х.* Влияние острой гипоксии на активность ксолой фосфатазы тканей. — В кн.: Клинические проблемы высокогорья. Душанбе, 1974, с. 74—75.
- Азаренок К. С.* К возможности обнаружения токсина в крови больного ботулизмом при помощи РПГА. — Журн. микробиол., 1970, № 7, с. 112—114.
- Акимов Г. А., Лобзин В. С., Гаремин Е. М. и др.* К диагностике и патогенезу ботулизма. — Журн. невропатол. и психиатр., 1971, вып. 7, с. 1033—1038.
- Акимов Г. А., Лобзин В. С., Гаремин Е. М.* Изменение нервной системы при ботулизме. — В кн.: Алкоголизм и некоторые другие интоксикационные заболевания нервной системы и психической сферы. Ташкент, 1972, с. 227—228.
- Акимов Ю. А., Шуба М. Ф.* Влияние монооксида азота на электрофизиологические свойства гигантских нейронов виноградной улитки. — Нейрофизиология, 1972, № 1, с. 97—103.
- Аносов И. Я., Булатова Т. И.* Морфологическая и гистохимическая характеристика реакции организма на введение токсина *C. botulinum* типа В (сообщение). — Журн. микробиол., 1973, № 11, с. 133—138.
- Аносов И. Я., Булатова Т. И.* Морфологическая и гистохимическая характеристика реакции организма на введение токсина *C. botulinum* типа В (сообщение). — Журн. микробиол., 1975, № 5, с. 111—116.
- Аносов И. Я., Булатова Т. И.* Морфологическая и гистохимическая характеристика реакции организма на введение токсина *C. botulinum* типа В (сообщение). — Журн. микробиол., 1979, № 3, с. 71—74.
- Астафьева О. Г., Чеснокова Н. П.* Состояние кислородного обеспечения мышц в динамике ботулинической интоксикации у кошек. — Труды Саратовск. мед. ин-та, 1978, т. 98, с. 9—13.
- Бабичев В. А.* Вещества медиаторного типа действия. — М., 1975.
- Белокуров М. Ю.* Влияние ГБО на активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы висцеральных органов при кишечной непроходимости. — Анестезиол. и реаниматол., 1980, № 1, с. 42.
- Белокуров Ю. Н., Муравьева Л. А., Граменицкий А. Б.* Некоторые закономерности тканевого дыхания при хирургической патологии и действие на них ГБО. — В кн.: Гипербарическая оксигенация. М., 1977, с. 119—121.
- Белокуров Ю. Н., Рыбачков В. В.* Клиническое применение гипербарической оксигенации. — Сов. мед., 1981, № 2, с. 70—72.
- Богомолов Б. П., Епишина И. Е., Буркин В. С. и др.* О клинике и лечении ботулизма. — Клин. мед., 1971, № 2, с. 134—137.
- Брилль Г. Е.* К анализу механизмов нарушения нервной регуляции центральной гемодинамики при экспериментальном ботулизме. — В кн.: Регуляторные и компенсаторные механизмы организма при некоторых патологических процессах. Оренбург, 1974, с. 28—29.
- Брызгалова Е. А.* К вопросу о ботулизме в РСФСР. — В кн.: Сб. материалов 4-й научной конф. Саратовск. НИИ сельской гигиены. Саратов, 1969, с. 272—278.

- Бунин К. В., Пак С. Г.* Клиническое течение и лечение ботулизма. — Сов. мед., 1969, № 2, с. 76—81.
- Бураковский В. И., Бокерия Л. А.* Гипербарическая оксигенация в сердечно-сосудистой хирургии. — М., 1974.
- Бурасов П. Н., Румянцев С. Н.* Эволюция клостридиозов. — М., 1974.
- Виноградова И. Д., Каздобина И. С., Иванов К. И. и др.* Методы очистки и характеристика ботулинического нейротоксина типа А и получения моноспецифических антисывороток к нему. — В кн.: Вопросы прикладной иммунологии. Совершенствование анатоксинов и антирабических препаратов. Уфа, 1980, с. 61.
- Глазунова М. Г.* О раневом ботулизме. — Сб. научных трудов Киргизск. мед. ин-та, 1977, т. 116, с. 106—109.
- Гнутов И. Н., Гнутова Р. В.* Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при ботулизме. — В кн.: Инфекционная патология. Новосибирск, 1975, с. 26—29.
- Далин М. В., Фиш Н. Г.* Белковые токсины микробов. — М., 1980.
- Ефуни С. Н., Демуров Е. А., Колосков Ю. Б. и др.* Влияние ГБО на некоторые функциональные и морфологические свойства сердца и обмен катехоламинов при компенсаторной гипертрофии миокарда. — Бюлл. exper. биол. и мед., 1977, № 7, с. 19—22.
- Ефуни С. Н., Высоцкий М. В., Родинов В. В.* К вопросу о применении гипербарической оксигенации в терапии гипоксических повреждений головного мозга. — В кн.: Современные проблемы реаниматологии. М., 1980, с. 220—228.
- Зальцман Г. Л., Кучук Г. А., Гургенидзе А. Г.* Основы гипербарической физиологии. — Л., 1979.
- Зильбер А. П.* Клиническая физиология для анестезиолога. — М., 1977.
- Зильбер А. П.* Искусственная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности. — М., 1978.
- Зубик Т. М.* Нарушение внешнего дыхания при ботулизме. — В кн.: Современные проблемы пульмонологии. Л., 1972, с. 66.
- Ившина В. Л.* О взаимодействии ботулинического токсина с белками сыворотки крови. — В кн.: Некоторые вопросы эпидемиологии, клиники и лабораторной диагностики кишечных инфекций. Горький, 1972, с. 52—53.
- Кассиль В. Л.* Некоторые изменения механических свойств легких под влиянием искусственной вентиляции легких. — Экспер. хир., 1974, № 1, с. 71—75.
- Кассиль В. Л., Рябова Н. М.* Искусственная вентиляция легких в реаниматологии. — М., 1977.
- Колесова О. Е., Фролова Т. М., Полуэктова В. П.* Влияние нор-адреналина на энергообеспечение и функциональное состояние миокарда. — В кн.: Нервные и гуморальные механизмы возникновения основных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Полтава, 1979, с. 74.
- Кондрашова М. Н., Маевский Е. И.* Активация сукцинатдегидрогеназы как основа «анаэробной» работы и устойчивости к гипоксии. — В кн.: Материалы Всесоюз. семинара «Регуляция энергетического обмена и физиологическое состояние». Пущино, 1978, с. 6—12.
- Константинов С. В.* Причина рыбного отравления — *Bacillus Ichthyismi*. — Русский врач, 1914, № 13, с. 545.

- Кораблев М. В., Лукиенко П. И.* Противогипоксические средства. — Минск, 1976.
- Кост Е. А.* Справочник по клиническим и лабораторным методам исследования. — М., 1975.
- Крюкова З. В., Сук И. С., Бондарев Л. С.* О клинических проявлениях ботулизма. — Врач. дело, 1970, № 7, с. 130—133.
- Кузьмин И. С.* К механизму нарушения моторной функции дистальных отделов толстого кишечника при ботулинической интоксикации у кроликов. — В кн.: Вопросы краевой патологии. Вып. 2. Якутск, 1973, с. 335—338.
- Кузьмин И. С.* Роль гипоксии в нарушениях функции желудочно-кишечного тракта при ботулизме. — В кн.: Дыхательная недостаточность в клинике и эксперименте. Куйбышев, 1977, с. 76—78.
- Лазарев Б. Н., Родин Г. Д., Юрин А. Ф. и др.* Ботулизм: этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. — Волгоград, 1980.
- Леонов А. Н., Петров А. В., Быков Э. Г. и др.* Некоторые патофизиологические аспекты лечебного действия кислорода под повышенным давлением. — В кн.: Гипербарическая оксигенация. М., 1975, с. 159—160.
- Локтионов С. И.* Ботулизм. — В кн.: Неотложная помощь при острых отравлениях. М., 1977, с. 231—232.
- Лыткин М. И., Костин Э. Д., Костюченко А. Л. и др.* Септический шок. — Л., 1980.
- Марченко Л. А.* Длительное искусственное дыхание при ботулизме. — Вестн. хир., 1970, № 5, с. 115—116.
- Матвеев К. И.* Патогенез ботулизма. — М., 1949.
- Матвеев К. И.* Ботулизм. — М., 1959.
- Матковский В. С., Цыбуляк Г. Н., Зубик Т. М. и др.* Некоторые аспекты патогенетической терапии при ботулинической интоксикации. — Воен.-мед. журн., 1972, № 3, с. 49—52.
- Михайлов В. В.* Ботулизм. — Л., 1980.
- Михайлов В. В., Агаев Н. Э.* К механизму нарушений сократительной функции жевательной мускулатуры в экспериментальном ботулизме у крыс. — Бюлл. exper. биол. и мед., 1980, № 1, с. 10—12.
- Михайлов В. В., Воронина Л. А.* К механизму нарушения желчеотделительной, концентрационной и очистительной функций печени при экспериментальном ботулизме и дифтерии. — Пат. физиол. и exper. тер., 1970, № 6, с. 36—51.
- Михайлов В. В., Михайлов В. Вас.* Эффект патогенного действия ботулинического токсина на разные типы спинальных мотонейронов. — Бюлл. exper. биол. и мед., 1975, № 11, с. 21—24.
- Михайлов В. В., Соколова Н. А.* О роли нервного компонента в механизме нарушений углеводного и энергетического обмена в мышечной ткани при экспериментальной ботулинической интоксикации. — Вопр. мед. химии, 1975, вып. 6, с. 600—606.
- Михайлов В. В., Михайлова С. Д., Лазарева К. П.* К механизму нарушения регенерации толстых мякотных волокон при ботулизме. — Бюлл. exper. биол. и мед., 1971, № 8, с. 21—24.
- Михайлова С. Д.* О роли катехоламинов в развитии недостаточности внешнего дыхания при ботулизме. — Труды Саратовск. мед. ин-та, 1973, т. 82, с. 94—104.



- Михайлова С. Д., Ачкасова Т. М.* О взаимосвязи содержания биогенных аминов в продолговатом мозге с реакцией нейронов дыхательного центра на изменение состава вдыхаемого воздуха и ваготомию. — Пат. физиол. и exper. тер., 1980, № 1, с. 57—60.
- Молчанов Л. В.* Некоторые механизмы формирования необратимых изменений в ткани мозга при терминальных состояниях в эксперименте. — В кн.: Современные проблемы реаниматологии. М., 1980, с. 13—20.
- Моррисон В. В.* Влияние гуанидина гидрохлорида на ионный баланс и содержание энергетических субстратов при генерализованном ботулизме. — Труды Саратовск. мед. ин-та, 1980, т. 101, с. 122—126.
- Моррисон В. В., Перепелов В. И.* Гистохимическая характеристика быстрых и медленных мышц крыс при местном ботулизме. — Труды Саратовск. мед. ин-та, 1978, т. 98, с. 58—61.
- Никифоров В. В.* Применение гипербарической оксигенации в комплексной терапии больных тяжелой формой ботулизма. — В кн.: Организационные и клинические проблемы инфекционной патологии. Л., 1979, с. 151—152.
- Никифоров В. Н., Щербак Ю. Ф., Глейзер Г. М.* Случай ботулизма, вызванный *Cl. botulinum*. — Сов. мед., 1975, № 9, с. 152—153.
- Никифоров В. Н., Никифоров В. В., Аксельрод А. Ю. и др.* Современные методы ведения больных с тяжелой формой ботулизма. — В кн.: Актуальные вопросы эпидемиологии, микробиологии, иммунологии кишечных инфекционных болезней. Ташкент, 1980, с. 261—262.
- Никифоров В. Н., Фокин М. А., Вильфанд Н. А.* Дифференциальная диагностика ботулизма (обзор литературы). — Сов. мед., 1980, № 1, с. 65—67.
- Никифоров В. Н., Аксельрод А. Ю., Никифоров В. В. и др.* Гипербарическая оксигенация у больных с тяжелыми формами ботулизма. — Клин. мед., 1981, № 8, с. 29—32.
- Панченко В. М.* Неотложные состояния в кардиологии. — М., 1977.
- Петровский Б. В., Ефунди С. Н.* Основы гипербарической оксигенации. — М., 1976.
- Пивень И. Н., Голосова Т. В., Сидорова А. Д.* Лечебная эффективность гомологической противоботулинической плазмы. — Пробл. гематол. и перелив. крови, 1975, № 11, с. 46—49.
- Покровский В. И.* Ботулизм. — В кн.: Руководство по инфекционным болезням. М., 1977, с. 48—59.
- Полешко Д. В., Долбик М. И., Новиков П. Л. и др.* Клинико-эпидемиологические материалы по ботулизму в Белоруссии. — Сов. мед., 1970, № 7, с. 137—139.
- Попугайло В. М., Журавская С. П., Ярошевская Е. Е.* Заболевания ботулизмом, вызванные консервированным томатным соком. — Гиг. и сан., 1972, № 2, с. 97—99.
- Примаченко Н. Б., Головкин Л. Г., Лусикова Е. М.* Клиническое течение ботулизма и состояние догоспитальной диагностики его в Краснодаре в 1968—1975 гг. — Научн. труды Кубанск. мед. ин-та, 1976, т. 52, с. 61—64.
- Стручков В. И.* Общая хирургия. — М., 1978.
- Тимаков В. Д.* Микробиология. — М., 1973.

- Тошенко Е. Г.* Применение аппаратного искусственного дыхания при лечении больного с тяжелой формой ботулизма. — *Клин. мед.*, 1965, № 8, с. 141—143.
- Ушаков Г. К.* Детская психиатрия. — М., 1973.
- Хватова Е. М., Мартынов Н. В.* Метаболизм острой гипоксии. — Горький, 1977.
- Ходос Х. Г.* Нервные болезни. — М., 1974.
- Цыбуляк Г. Н.* Реаниматология. — М., 1976.
- Чернов В. К., Попов Т. А., Мулюков А. А.* Опыт реанимации больных ботулизмом с выраженными респираторными расстройствами. — В кн.: Актуальные проблемы реаниматологии. Алма-Ата, 1974, с. 280—283.
- Черняков И. Н., Продин В. И., Ажевский П. Я. и др.* Безопасные в отношении кислородной интоксикации режимы гипербарической оксигенации. — В кн.: Тезисы 7-го междунар. конгресса по гипербарической медицине. М., 1981, с. 117.
- Чеснокова Н. П.* Органотропность ядов ботулизма и столбняка и содержание гистамина в тканях. — *Труды Саратовск. мед. ин-та*, 1973, т. 82, с. 180—186.
- Чеснокова Н. П.* К вопросу о взаимосвязи гипоксического компонента с расстройством обмена биогенных аминов и электролитов при ботулинической интоксикации. — В кн.: Регуляторные и компенсаторные механизмы организма при некоторых патологических процессах. Оренбург, 1974, с. 20—22.
- Чеснокова Н. П.* К вопросу о взаимосвязи активности холинергических процессов с метаболизмом катехоламинов при ботулинической интоксикации. — *Вопр. мед. химии*, 1978, вып. 4, с. 490—495.
- Чеснокова Н. П.* Состояние метаболизма катехоламинов при ботулинической интоксикации и возможные пути его коррекции. — *Пат. физиол. и экспер. тер.*, 1978, вып. 4, с. 53—57.
- Чеснокова Н. П.* О роли нарушения метаболизма катехоламинов в патогенезе ботулинической интоксикации. — *Пат. физиол. и экспер. тер.*, 1979, вып. 5, с. 60—65.
- Чеснокова Н. П., Моррисон В. В., Соколова А. Н. и др.* Об изменении активности АТФ-аз и ряда дегидрогеназ крови и тканей в динамике ботулинической интоксикации. — В кн.: 3-й Всесоюз. симпозиум по медицинской энзимологии. Астрахань, 1979, с. 164—165.
- Чеснокова Н. П., Астафьева О. Г.* К механизму нарушения энергетического обмена мышц при ботулинической интоксикации. — *Вопр. мед. химии*, 1980, вып. 1, с. 32—36.
- Чеснокова Н. П., Куляш Г. Ю.* О влиянии ботулинического токсина на активность аденинтрифосфатаз и дегидрогеназ крови. — *Труды Саратовск. мед. ин-та*, 1980, т. 101, с. 126—131.
- Чинякова В. Г.* Групповое заболевание ботулизмом, связанное с употреблением грибов домашнего консервирования. — *Клин. мед.*, 1975, № 8, с. 143—144.
- Шамов Ю. А.* Ошибки клинической диагностики ботулизма. — *Клин. мед.*, 1977, № 11, с. 112—115.
- Шик Л. Л., Канаева Н. Н.* Руководство по клинической физиологии дыхания. — Л., 1980.
- Шляхов Э. Н.* Иммунология, иммунодиагностика, иммунопрофилактика инфекционных болезней. — Кишинев, 1977.
- Шувалова Е. П.* Инфекционные болезни. — М., 1976.

- Яхмина Д. Н.* Нарушения биохимических процессов при гипоксии. — В кн.: Клинические проблемы высокогорья. Душанбе, 1974, с. 268—271.
- Arnon S. S., Midura T. F., Clay S. A., Wood R. M.* Infant botulism: epidemiological, clinical and laboratory aspects. — *JAMA*, 1977, v. 237, p. 1946—1951.
- Arnon S. S., Midura T. F., Damus K. D., Wood R. M.* Intestinal infection and toxin production by *Clostridium Botulinum* as one cause of sudden infant death syndrome. — *Lancet*, 1978, v. 1, p. 1273—1277.
- Cherington M., Ginsberg S.* Type B Botulism: neurophysiologic studies. — *Neurology*, 1971, v. 21, p. 43—46.
- Cherington M., Greenburg H.* Botulism and germin. — *Neurology*, 1971, v. 21, p. 966—968.
- Cherington M., Ryan D. W.* Treatment of Botulism with Guanidine; Early neurophysiologic studies. — *New Engl. J. Med.*, 1970, v. 282, p. 195—197.
- Cristensen S. M., Kristensen H. S., Hansen E. L.* Artificial hyper-ventilation during twenty-one years in three cases of complete respiratory paralysis. — *Acta Med. Scand.*, 1975, April, p. 1—8.
- (Dagley S., Nicholson D.) *Дэгли С., Никольсон Д.* Метаболические пути: Пер. с англ. — М., 1973.
- Demello F. Y., Hitchcock C. R., Haglin J. J.* Evaluation of hyperbaric oxygen antibiotics and surgery in experimental gas Gangrene. — In: 5th Intern. Congr. Hyperbaric Med. proc., v. 2. Canada, 1974, p. 554—561.
- Dolman C. E.* Botulism as a World Health Problem. — In: Botulism. Proc. sumpos. Cincinnati, Ohio, 1964, p. 5—30.
- Donadio J. A., Gangarosa E. J., Faich G. A.* Diagnosis and treatment of Botulism. — *J. Infect. Dis.*, 1971, v. 124, p. 108—112.
- Dowell V. R., McCroskey L. M., Hatheway C. L.* Coproexamination for botulin toxin and *Clostridium Botulinum*. — *JAMA*, 1977, v. 238, p. 1829—1832.
- Easton E. J., Meyer K. F.* Occurrence of *Vacillus Botulinum* in human and animal excreta. — *J. Infect. Dis.*, 1974, v. 35, p. 207.
- Eklund M. W., Poysky F. T., Meyers J. A.* Interspecies conversion of *Cl. Botulinum* type C to *Clostridium novyi* type A by Bacteriophage. — *Science*, 1974, v. 186, p. 456—458.
- Engval E., Jonson K., Perlman P.* Enzyme-linked immunosorbent assay II. Quantitative assay of protein antigen, immunoglobulin G, by means of enzyme labile antigen and antibody-coated tubes. — *Biochem. Biophys. Acta*, 1971, v. 251, p. 427.
- Ermengem Van E.* Untersuchungen über Falle von Fleischvergiftung mit Symptomen von Botulismus. — *Zbl Bakt.*, 1896, Bd. 19, S. 442—444.
- Ermengem Van E.* Über eine neue anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. — *Z. Hyg. Infekt.-krankh.*, 1897, Bd. 26, S. 1.
- Faich G. C., Craebner R. W., Sato S.* Failure of Guanidine therapy in Botulism A. — *New Engl. J. Med.*, 1971, v. 28, p. 773—776.
- (Franke H.) *Франке Г.* Химия отравляющих веществ. — М., 1973.
- Giese R. W., Arensman R. M.* Anti-maleil antibody. — *Immunochemie*, 1975, v. 12, N 8, p. 677—683.

- Gimenez D. F., Ciccarelli A. S.* Another type of *Clostridium Botulinum*. — *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig.*, 1970, Bd. 215, S. 221—224.
- Hatheway Ch. L.* Laboratory procedures for cases of suspected infant botulism. — *Rev. Infect. Dis.*, 1979, v. 1, p. 647—651.
- (Heironimus T. W.) *Гейронимус Т. В.* Искусственная вентиляция легких: Пер. с англ. — М., 1975.
- Krupp M. A., Catton M. J.* Current medical diagnosis and treatment. Lange Medical Publications. — Los Altos, 1979, p. 864.
- (Laborit A.) *Лабори А.* Дегидроацетон в лечении шока и консервировании крови. — В кн.: Современные проблемы реаниматологии. М., 1980, с. 154—164.
- (Lehninger A.) *Ленинджер А.* Биохимия: Пер. с англ. — М., 1974.
- (Loewy A. G., Sicevitz Ph.) *Лёви А., Сикевич Ф.* Структура и функция клетки: Пер. с англ. — М., 1971.
- Merson M. H., Dowell V. R.* Epidemiologic, clinical and laboratory aspects of wound Botulism. — *New Engl. J. Med.*, 1973, v. 289, p. 1005—1010.
- Merson M. H., Hughers J. M., Dowell V. R.* Current trends in Botulism in the United States. — *JAMA*, 1974, v. 229, p. 1305—1308.
- Midura T. F.* Infant Botulism. — *Clin. Microbiol. News lett.*, 1980, v. 2, p. 1—3.
- Midura T. F., Arnon S. S.* Infant Botulism: Identification of *Cl. Botulinum* and its toxins in faeces. — *Lancet*, 1976, v. 2, p. 934—936.
- Möller V., Scheibel J.* Preliminary report on the isolation of an apparently new type of *Clostridium Botulinum*. — *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 1960, v. 48, p. 80.
- Neubauer M., Milacek V.* Infant Botulism type B in Central Europe. — *Zbl. Bakt. Hyg., I Abt. Orig. A.*, Bd. 250, S. 540—547.
- Pickett J., Berg B., Chaplin E.* Syndrome of botulism in infancy: clinical and electrophysiologic study. — *New Engl. J. Med.*, 1976, v. 295, p. 770—772.
- Richer K., Doll W.* Guanidinbehandlung des Botulismus. — *Z. Neurol.*, 1970, Bd. 195, S. 332—341.
- Robineau M., Modai J., Laffay J., Domart A.* Note préliminaire sur le traitement du botulisme par la guanidine. A propos d'un cas. — *Presse med.*, 1971, t. 79, N 25, p. 1169—1171.
- Ryan D. W., Cherington M.* Human type a Botulism. — *JAMA*, 1971, v. 216, p. 513—514.
- Sonnabend O., Sonnabend W., Heinzle R.* Isolation of *Clostridium Botulinum* Type G and identification of type G Botulinum toxin in Humans: Report of five Sudden Unexpected Deaths. — *J. Infect. Dis.*, 1981, v. 143, p. 22—27.
- Stevenson J. W.* Bacterial neurotoxins. — *Am. J. Med. Sci.*, 1958, v. 235, p. 317.
- Теодореску-Ексарку И.* Общая хирургическая агрессология. — Бухарест, 1972.
- Wilson B. M., Nakane P. K.* Recent development in the periodate method of conjugating horseradish peroxidase (HRPO) to antibodies. — In: Immunofluorescence and related staining techniques/Ed. W. Knapp, K. Holubar. Holland, 1978, p. 216.
- (Yost H.) *Ност Х.* Физиология клетки: Пер. с англ. — М., 1975.