

Кожевникова Анастасия Владимировна

**БОТУЛИЗМ ТИПА А: СОВРЕМЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ПОДХОДЫ К
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

3.1.22 - Инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ИКМ.

Научный руководитель: Никифоров Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Николаева Ирина Венидиктовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней медицинского факультета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Пшеничная Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по клинико-аналитической работе ФБУН Центрального научно-исследовательского института

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита диссертации состоится 29 июня 2026г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.034 в ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6)

Объявление о защите и автореферат диссертации размещены на сайтах

<https://www.rudn.ru/science/dissovet> и <https://vak.gisnauka.ru/>

Автореферат разослан «29» мая 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета ПДС 0300.034

кандидат медицинских наук, доцент

Подопригора Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Ботулизм является не самой распространенной инфекционной болезнью, однако ввиду тяжести течения требует к себе самого пристального внимания. Хотя летальные описания клинической картины и эпидемиологических особенностей ботулизма сделаны J. Kerner ещё в 18-м веке, механизмы его патогенеза были выяснены лишь в последние годы и заключаются в нарушении ботулиническим нейротоксином (БнТ) выброса медиатора в синаптическую щель за счет разрушения легкой цепью БнТ, являющейся Zn-зависимой эндопептидазой, белков SNARE, ответственных за слияние ацетилхолин-содержащих везикул с пресинаптической мембраной. Выздоровление же при благоприятном течении болезни заключается в синтезе новых белков SNARE взамен разрушенных токсином и вегетации боковых отростков аксона в обход «заблокированного» синапса (спрутинг), что требует достаточно длительного времени.

Считается, что клинические проявления ботулизма типа А хорошо изучены, однако наблюдения проведены в разные исторические периоды времени на фоне различных по эффективности терапевтических мероприятий и в разных возрастных группах пациентов, не учитывают роль сопутствующей патологии и охватывают обычно лишь «госпитальный» период болезни без анализа динамики обратного развития симптоматики после выписки больных из стационара. Т. о., клиническая картина ботулизма типа А на всех этапах ее развития, от начальных проявлений до полного регресса симптоматики, нуждается в углубленном изучении и детальном анализе.

Используемая клиницистами медикаментозная практически исчерпала свои возможности. В настоящее время дальнейшие работы в плане оптимизации результатов специфической антитоксической терапии направлены не столько на повышение ее эффективности, сколько на снижение побочных аллергических эффектов ПБС за счет использования донорского противоботулинического иммуноглобулина или моноклональных антител против БнТ, что, впрочем, пока в широкую практику не внедрено ни в одной стране мира.

Появление в настоящее время качественно новой аппаратуры, построенной на принципах цифрового адаптивного управления, позволило оптимизировать результаты терапии больных ботулизмом, снизив показатели летальности до 4–8%.

В то же время довольно часто наблюдаемый при ботулизме субфебрилитет, жалобы больных на плохое общее самочувствие, чувство разбитости, головную боль, головокружение и прочее свидетельствуют о наличии неспецифической интоксикации, которая не может не тормозить репарационные процессы в пораженной нейротоксином клетке, угнетая как синтез новых белков SNARE, так и процессы спрутинга, тогда как доказательств общетоксического действия ботулотоксина на макроорганизм нет. Учитывая отсутствие на ранних этапах ботулинической интоксикации каких-либо воспалительных (вторичных) изменений со стороны легких,

источником неспецифической интоксикации с высокой степенью вероятности следует считать кишечник. В этой связи в качестве дополнения стандартной парентеральной детоксикации может рассматриваться т. н. энтеральная коррекция (ЭК). Ю. М. Гальпериным с соавторами в 1988 г. был предложен близкий по макроэлементному составу химусу солевой энтеральный раствор. При использовании ЭК, кроме детоксикации путем очищения ЖКТ, происходит коррекция нарушений водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, гемореологии, микроциркуляции, про- и антиоксидантного равновесия, микробиоценоза кишечника и моторной функции ЖКТ. В этой связи применение ЭК с использованием солевого энтерального раствора (СЭР, свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.32.004.R.000813.03.22) при ботулизме является научно и практически оправданным, однако в доступной литературе нам не удалось найти информации о применении ЭК при данной патологии ни в эксперименте, ни на практике.

Степень разработанности темы

В последние десятилетия ботулизму стало уделяться достаточно внимания ввиду нарастания числа случаев ботулизма у грудных детей, у потребителей инъекционных наркотиков (героина) и учащения эпизодов передозировки препаратов БНТ типа «Ботокс», используемых как в лечебных, так и в косметических целях. Однако классический пищевой ботулизм остается заболеванием достаточно редким, ввиду чего основная масса врачей «первого контакта» (персонал СМП, участковые терапевты, врачи общей практики) оказываются мало подготовленными ко встрече с подобным рода больными, что приводит к чрезвычайно высокой частоте диагностических ошибок при первичном обращении пациентов за медицинской помощью. Следствием этого является позднее начало адекватной специфической антитоксической терапии, эффективность которой обратно пропорциональна времени, прошедшему от начала заболевания. С другой стороны, в отечественной и мировой литературе отсутствуют детальные описания особенностей современного клинического течения ботулизма типа А, нет и систематических анализов отдаленных последствий ботулизма типа А на основе упорядоченных катамнестических наблюдений. Использование современной реанимационной (дыхательной) аппаратуры позволило довести показатели летальности при данном заболевании до менее чем 10%, однако имеющиеся медикаментозные средства, используемые при лечении ботулизма, включая противоботулиническую сыворотку, к настоящему времени практически достигли пределов своих возможностей.

В связи с вышеизложенным вопросы диагностики, анализа современного течения ботулизма типа А, разработки новых подходов в лечении сохраняют свою актуальность.

Цель исследования

Целью работы является анализ клинических особенностей ботулизма типа А, отдаленных последствий и исходов, оптимизация патогенетической терапии с использованием солевого энтерального раствора (СЭР).

Задачи исследования

1. Оценить клинико-лабораторный статус пациентов с пищевым ботулизмом типа А по материалам вспышки заболевания в г. Москве в июне-июле 2024 года.
2. Проанализировать особенности клинической диагностики ботулизма на всех этапах оказания медицинской помощи.
3. Изучить отдаленные последствия и исходы ботулизма типа А по материалам собственных катamnестических наблюдений.
4. Оценить эффективность СЭР и разработать оптимальную тактику его применения в комплексной терапии больных ботулизмом.
5. Оптимизировать рекомендации по диспансеризации лиц, перенесших ботулизм.

Научная новизна

Полученные результаты проведенного исследования дополняют знания о патогенезе ботулизма. Проведенный углубленный анализ особенностей клинического течения ботулизма подтверждает экспериментальные данные об ускользании БнТ типа А от разрушающего воздействия убиквитин-протеасомной системы, что обуславливает персистенцию блока нейромышечной передачи. Впервые на большом клиническом материале установлено, что неврологические нарушения (в основном расстройства зрения) при ботулизме типа А носят чрезвычайно стойкий и длительный характер, сохраняясь более полугода у 37,1% больных и до 9 месяцев - у 17,5%, достигая при тяжелом течении болезни 42,4% и 23,8% соответственно. И лишь через год от момента окончания «госпитального» этапа болезни неврологические проявления ботулизма практически сходят на нет. Указанные закономерности явились обоснованием рекомендуемого 6-месячного срока диспансерного наблюдения врачом-инфекционистом, врачом-неврологом, врачом-окулистом и участковым терапевтом (врачом общей практики).

Впервые выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение риска тяжелого течения ботулизма при начале заболевания непосредственно с неврологической симптоматики. Также установлено негативное влияние на течение ботулизма таких факторов, как поздние сроки госпитализации в профильное отделение и связанная, в связи с этим отсрочка антитоксической терапии.

Показана терапевтическая эффективность солевого энтерального раствора (СЭР) в комплексной терапии больных ботулизмом и, ввиду этого, определена целесообразность включения СЭР в комплексную терапию ботулизма.

Теоретическая и практическая значимость

Представлена современная клинико-патогенетическая характеристика пищевого ботулизма, вызванного БnT типа А. Полученные результаты проведенного исследования существенно дополняют знания о патогенезе ботулизма типа А. В работе представлена характеристика основных проявлений ботулизма и установлена связь риска нарастания тяжести течения процесса с несвоевременным началом антитоксической терапии по причине поздних сроков госпитализации в профильное отделение ввиду диагностических ошибок (гиподиагностики ботулизма). Важными являются сформулированные в работе диагностические критерии ботулизма и выявленные предикторы тяжелого течения заболевания в виде сочетания короткого (до суток) инкубационного периода с манифестацией болезни непосредственно с неврологических проявлений, без диарейного синдрома и рвоты.

Показано, что назначение СЭР в суточной дозе 2,0 литра приводит к появлению самостоятельного стула через 4–6 часов от момента окончания введения препарата, сопровождается улучшением общего самочувствия и у больных тяжелыми формами ботулизма достоверно увеличивает количество считающих себя полностью выздоровевшими пациентов к 7 месяцу катамнестического наблюдения.

Полученные результаты нашли отражение в Клинических рекомендациях «Ботулизм у взрослых», утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации от 16.05.2025 года, вошли во «Временные методические рекомендации по диагностике и лечению ботулизма» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.08.2024 года и используются в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ» (справка о внедрении от 03.11.2025г.).

Методология и методы исследования

Методологическая основа диссертационного исследования была спланирована на основании поставленной цели. Дизайн клинических исследований простой сравнительный с использованием клинических и статистических методов исследования. Диссертационное исследование по теме «Ботулизм типа А: современная клиническая картина и подходы к патогенетической терапии» одобрено этической экспертизой Этического комитета ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» (протокол № 4-1 от 25 апреля 2024 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. Развернутая клиническая картина ботулизма типа А на современном этапе полностью соответствует описанию таковой в «классической литературе». Заболевание может манифестировать непосредственно неврологическими проявлениями (нарушения зрения и

глотания), явлениями гастроэнтерита (рвота, жидкий стул, схваткообразными умеренными болями в животе) или сочетанием указанных симптомов.

2. Показано, что короткий (до суток) инкубационный период при отсутствии на начальных этапах развития заболевания рвоты и жидкого стула являются в совокупности предикторами тяжелого ботулизма ($p < 0,05$). Длительность инкубационного периода обратно коррелирует с тяжестью заболевания, однако этот показатель, взятый изолированно, не может служить достоверным критерием прогнозирования течения ботулизма типа А ($p > 0,05$).

3. Ботулизм типа А характеризуется длительным периодом обратного развития симптоматики. Жалобы на нарушения зрения (диплопия, затруднения при чтении мелкого шрифта) при этом наиболее рефрактерны и сохраняются к 6-му месяцу катamnестического наблюдения у 30 из 59 (50,9%) больных с исходно тяжелым течением основного процесса, к 7-му месяцу – у 22 из 59 больных (37,3%), к 9-му – у 14 из 59 больных (23,7%) и к 12-му – у 6-ти (10,2%) из 59 больных соответственно, что требует проведения диспансерного наблюдения подобного рода больных как минимум в течение 6 месяцев от момента выписки из стационара.

4. Использование СЭР в комплексной терапии больных ботулизмом позволяет на госпитальном этапе восстановить самостоятельное регулярное очищение кишечника, что в последующем благоприятно сказывается на регрессе клинических проявлений болезни. Так, к 7-му месяцу катamnестического наблюдения доля пациентов с исходно тяжелым течением основного процесса, получавших СЭР в период нахождения в стационаре и считающих себя полностью выздоровевшими, достоверно ($p < 0,05$) превышала таковую в аналогичной группе пациентов, получавших только базисную терапию.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность результатов подтверждается репрезентативной выборкой, большим количеством объектов исследования, объемом клинико-лабораторных методов диагностики, методами статистического анализа, соответствующих цели и поставленным задачам диссертационной работы.

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. В рамках НИР «Кишечные инфекции».

Апробация работы

Тема диссертационного исследования «Патогенетическая терапия больных ботулизмом с использованием солевого энтерального раствора (СЭР)» утверждена на заседаниях Ученого совета ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России от 23.12.2024 года, протокол №3, и изменена на «Ботулизм типа А: современная клиническая картина и подходы к патогенетической терапии» от 25.06.2025 года, протокол №8.

Результаты исследования представлены в статьях, лекциях, научных конференциях и конгрессах с международным участием, доложены и обсуждены на:

- Международном форуме «Междисциплинарный подход к борьбе с инфекционными болезнями», 04 октября 2024 г., г. Казань;
- Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Дискуссии об инфекционных болезнях», 30 ноября 2024 г., г. Воронеж;
- V Всероссийском конгрессе клинической медицины с международным участием имени С.С. Зимницкого, посвященного 300-летию РАН, 12–13 декабря 2024 г., г. Казань;
- VII съезде инфекционистов Республики Беларусь с международным участием «Актуальные вопросы инфекционных болезней», 03–04 апреля 2025 г., г. Минск;
- III Гомельском международном конгрессе «Инфекционные болезни, микробиология и иммунология», 11–12 сентября 2025 г., г. Гомель, Республика Беларусь.

Материалы диссертационного исследования были доложены и представлены к апробации на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Работа рекомендована к защите (Протокол заседания кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 25 ноября 2025 г. № 4).

Личный вклад автора

Автором осуществлена организация научных исследований по всем разделам диссертационной работы: отбор пациентов, лечение, динамическое наблюдение в течение госпитального периода в инфекционном отделении с нейроинфекциями и менингитами № 10 ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ», оценка клинических, лабораторных данных и результатов лечения. Автором проведен сравнительный анализ особенностей течения ботулизма типа А, проанализированы риски тяжелых его форм, прослежена динамика обратного развития симптоматики на основе катamnестических наблюдений. На основании полученных результатов автором проведен статистический анализ, сформулированы основные научные положения работы, выводы и практические рекомендации. Автором лично проводился катamnестический опрос пациентов на 7-й, 9-й и 12-й месяцы от момента выписки больных из стационара. Соискатель принимал непосредственное участие в получении, обработке и интерпретации полученных результатов, а также в подготовке публикаций по выполненной работе.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Согласно приказу Минобрнауки России от 24.02.2021 № 118 «Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, и внесении изменения в Положение о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденное приказом Министерства образования и

науки Российской Федерации от 10.11.2017 г. № 1093» (Зарегистрировано в Минюсте России 06.04.2021 № 62998), диссертационное исследование соответствует формуле специальности: 3.1.22. Инфекционные болезни, пункты 1.2.3.4.7.

Внедрение результатов исследования в практику

Данные, полученные в ходе исследования, внедрены в практику работы отделений инфекционных отделений стационара ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ». Основные результаты диссертационного исследования поэтапно доложены на научно-практических конференциях, предложены рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ботулизмом.

Публикации по теме диссертации

Основные научные результаты по теме диссертационной работы изложены в 5-ти научных работах, опубликованных в изданиях, входящих в белый список ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, в том числе в 3-х статьях в журналах, индексируемых в международной базе Scopus, и в 2-х статьях в изданиях, включенных в список рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 155 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, 5 глав собственных исследований с анализом полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Список литературы включает 218 источников, из которых 44 отечественных и 174 зарубежных. Содержит 10 таблиц и 13 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в 2024–2025 гг. на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» (ректор – академик РАН, д.б.н., проф. С.А. Лукьянов), на базе ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ» (главный врач – д.м.н. И.Н. Тюрин).

Согласно Акту эпидемиологического расследования очага инфекционной (паразитарной) болезни с установлением причинно-следственной связи, утвержденного Главным санитарным врачом по г. Москве 16.08.2024 Андреевой Е.Е., всего Московском очаге летом 2024 года пострадал 331 человек, из которых 242 проходили лечение в ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ». Для анализа особенностей клинического течения и эффективности терапии больных ботулизмом типа А были отобраны первые 134 пациента, поступившие в ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ» с четкими клиническими проявлениями ботулизма, заболевшие в период 12-15 июня и употреблявшие в пищу «Салата Лобио» или «Салат с тунцом, фасолью и яблоком» в период с 11 по 14 июня 2024 года.

Базисная терапия больных ботулизмом в ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ» проводилась в полном соответствии с действующими на тот момент регламентирующими документами Минздрава.

В целях повышения эффективности комплексной терапии, к базисной терапии, которую получали все пациенты с ботулизмом в ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ», 73 больных в 10-м отделении ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» получали per os солевой энтеральный раствор СЭР. Терапевтическую эффективность СЭР изучали в открытом сравнительном исследовании. Группу сравнения составили 63 пациента 12-го отделения ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ», получавшие только базисную терапию.

В процессе исследования был проведен катамнестический анализ динамики обратного развития клинических проявлений ботулизма всем пациентам на 7, 9 и 12 месяцев от начала заболевания путем анкетирования (рисунок 1).

Дизайн исследования

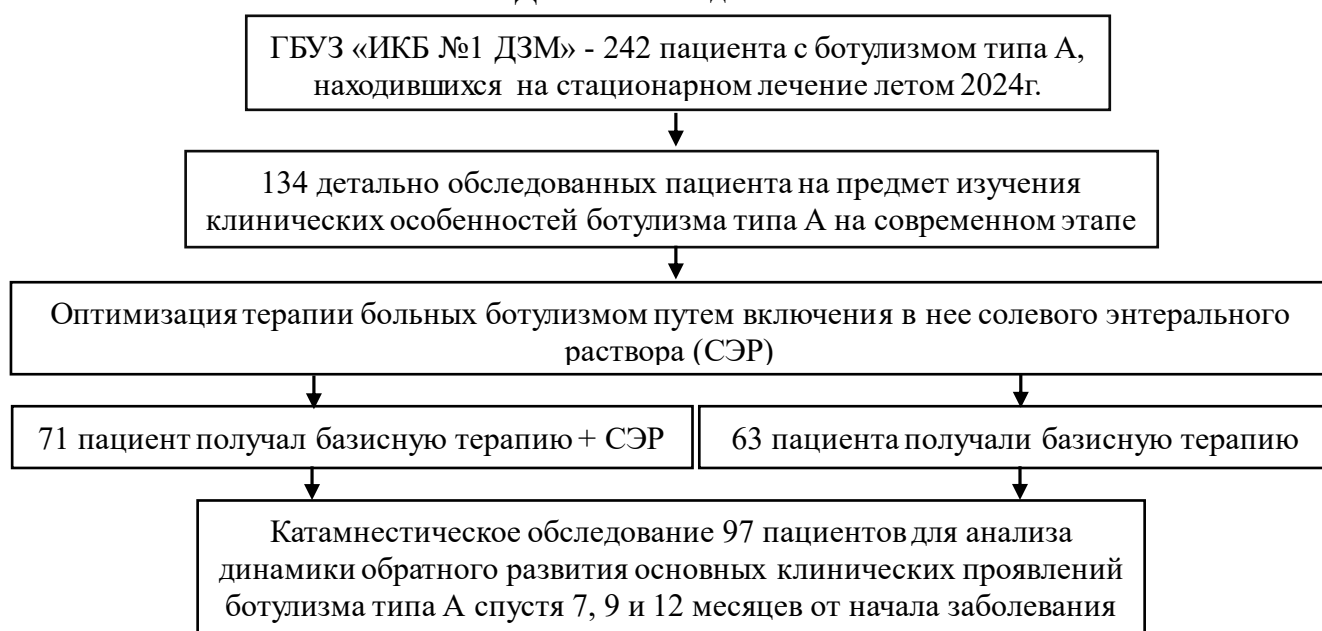


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Методологическая основа диссертационного исследования была спланирована на основании поставленной цели. Дизайн клинических исследований простой сравнительный с использованием клинических и статистических методов исследования. Диссертационное исследование по теме «Ботулизм типа А: современная клиническая картина и подходы к патогенетической терапии» одобрено этической экспертизой Этического комитета ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» (протокол № 4-1 от 25 апреля 2024 г.).

Методы исследования

Клинические методы исследования включали первичный осмотр со сбором эпидемиологического анамнеза, ежедневный клинический осмотр с контролем жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, SpO₂). Обязательными являлись консультация невролога,

рентгенография органов грудной клетки и ЭКГ- исследование. При необходимости проводили КТ и(или) МРТ головного мозга, мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости.

Исследования на предмет установления выявления этиологии заболевания (выделение *Clostridium botulinum* и его токсинов) проводились в лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», испытательном лабораторном центре Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора.

Лабораторные исследования проводились на базе клинической лаборатории ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» по принятым стандартам и зарегистрированным методикам.

Статистическая обработка данных

Анализ проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 29 и Microsoft Excel 365. Для количественных данных рассчитывались: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), минимум (Min), максимум (Max). Сравнение парных выборок: парный t-критерий Стьюдента (для нормально распределенных данных). Различия между параметрами считались достоверными при $p < 0,05$. Сравнение частотных характеристик проводили с использованием переменной χ^2 . Различия считали статистически значимыми при вероятности $> 95\%$ ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЯ

В ходе исследования нами детально проанализировано течение и исходы пищевого ботулизма типа А у 134 пациентов. Заболевание было вызвано употреблением в пищу коммерческих салатов, в которых в последующем был обнаружен БнТ типа А. Среди пациентов мужчин – 59 (44,0%), женщин – 75 (56,0%). Средний возраст больных составил $31,7 \pm 7,8$ лет с колебаниями от 18 до 52 лет.

Больных тяжелыми формами ботулизма было 81 (60,5%), среднетяжелыми – 53 (39,5%). Молодой в целом возраст пациентов обусловил отсутствие у 57 из них (42,5%) сопутствующей патологии, тогда как имевшиеся у 77 больных (57,5%) сопутствующие заболевания не могли оказать значительного влияния на клинические проявления и течение основного процесса.

Инкубационный период, составивший в среднем $26,8 \pm 17,8$ часа. По мере нарастания тяжести течения основного заболевания длительность инкубации сокращалась и составила для тяжелых и среднетяжелых форм ботулизма $24,2 \pm 14,5$ и $31,1 \pm 21,6$ часов соответственно. Хотя ввиду чрезвычайно широкого разброса минимальной и максимальной длительности периода инкубации как при тяжелом (4–72 часа), так и при среднетяжелом (4–96 часов) течении последующего заболевания эти различия не являются статистически достоверными ($p > 0,05$), тем не менее короткий инкубационный период (до суток) является настораживающим

предиктором тяжелого течения ботулизма. В то же время длительность инкубации в 3 дня (72 часа) не дает гарантии, что заболевание будет протекать достаточно благоприятно.

Непосредственно с неврологических проявлений («туман в глазах», диплопия, головокружение, слабость) заболевание началось у 76 (56,72%) пациентов. С диспепсических расстройств (нечастый жидкий стул, тошнота, 1–2–3-кратная рвота, умеренные боли в животе), которые на несколько часов предшествовали появлению неврологической симптоматики, болезнь началась у 16 пациентов (11,94%). У остальных 42 (31,34%) больных ботулизм манифестировал одновременным появлением неврологической и диспепсической симптоматики.

Принципиально важно, что вариант начала болезни оказался тесно связан с последующей тяжестью основного процесса. Так, тяжелые формы ботулизма достоверно чаще ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,76$) манифестировали неврологическими симптомами, тогда как средне-тяжелые формы ботулизма дебютировали диспепсическим и смешанным вариантами начала (таблица 1).

Таблица 1 – Зависимость тяжести ботулинической интоксикации от вариантов начального периода

Варианты начала	Тяжесть течения (кол-во наблюдений, абс. и %)		p
	Тяжелое	Среднетяжелое	
Неврологический	52 (64,2%)	24 (45,3%)	p < 0,05 ($\chi^2 = 4,76$)
Диспепсический+Смешанный	29 (35,8%)	29 (54,7%)	
Итого	81 (100,0%)	53 (100,0%)	

Можно думать, что именно частый жидкий стул и рвота способствуют чисто механическому выведению той части БнТ, которая на начальных этапах развития патологического процесса еще находилась в просвете кишечника и желудка. Таким образом, начало заболевания непосредственно с неврологических проявлений является неблагоприятным прогностическим признаком в плане дальнейшего прогрессирования тяжести заболевания. Сочетание же такого варианта начала с коротким, менее 24 часов, инкубационным периодом является надежным негативным предиктором развития тяжелой формы болезни.

Из 134 наблюдавшихся нами больных непосредственно в стационар ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ» с диагнозом «Ботулизм» поступили 58 пациента. Таким образом, при первичном обращении за медицинской помощью правильный диагноз «Ботулизм» был поставлен в менее чем половине случаев (43,3%). У остальных 76 пациентов (56,7%) до поступления в ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ» имели место диагностические ошибки, среди которых на первом месте по частоте регистрации находится ошибочный диагноз «Острое нарушение мозгового кровообращения» (I 68 по МКБ-10) (таблица 2).

Сроки госпитализации пациентов по профилю основного заболевания составили в среднем $74,5 \pm 11,4$ часов от начала болезни, что во многом было связано с диагностическими ошибками.

Больных тяжелыми формами ботулизма было 81. Среди них мужчин – 29, женщин – 52. Средний возраст пациентов составил $32,5 \pm 8,5$ лет с колебаниями от 18 до 52 лет. 26 из 81-го пациента с тяжелым течением ботулизма потребовалась ИВЛ, длительность которой составила в среднем $9,3 \pm 4,5$ суток с колебаниями от 4 часов до 19 суток.

Все 81 пациент с исходно тяжелым течением ботулизма были выписаны на амбулаторное лечение, проведя в стационаре в среднем $14,0 \pm 8,1$ койко-дней с колебаниями от 6 до 30 койко-дней (для больных, которым потребовалась ИВЛ, этот показатель составил $23,3 \pm 6,9$ койко-дней). Среднетяжелое течение ботулизма имело место быть у 53 пациентов. Среди них мужчин 30, женщин – 23. Средний возраст больных составил $31,3 \pm 6,7$ лет с колебаниями от 18 до 45 лет.

Все пациенты были выписаны на амбулаторное лечение, проведя в стационаре $5,5 \pm 2,1$ койко-дней с колебаниями от 1 до 10 койко-дней.

Таблица 2 – Формулировки ошибочных диагнозов* у больных ботулизмом (абс. и % от общего числа неправильных диагнозов)

Формулировка ошибочного диагноза	Количество наблюдений (абс. и %)
Острое нарушение мозгового кровообращения	27 (35,5%)
Кишечная инфекция неустановленной этиологии (КИНЭ)	9 (11,8%)
Миастения	6 (7,9%)
Инфаркт мозга	5 (6,6%)
Гастроэнтерит	5 (6,6%)
Гастроэнтерит?	3 (4,0%)
«?»**	3 (4,0%)
Транзиторная ишемическая атака	2 (2,7%)
Инсульт	2 (2,7%)
Цереброваскулярная болезнь	1 (1,3%)
Энцефалопатия	1 (1,3%)
Вертебро-базилярная недостаточность	1 (1,3%)
«?», «?», «?», Эссенциальная гипертензия, синкопальное состояние***	1 (1,3%)
Неврит правого отводящего нерва	1 (1,3%)
Энцефалопатия неуточненная, вестибуло-атактический синдром	1 (1,3%)
Синдром Миллера-Фишера	1 (1,3%)
Миастения, бульбарная форма, КИНЭ	1 (1,3%)
Вертебробазилярная недостаточность, КИНЭ	1 (1,3%)
Цереброваскулярная недостаточность	1 (1,3%)
Пресинкопальное состояние	1 (1,3%)
Демиелинизирующая болезнь ЦНС неуточненная	1 (1,3%)
ОРВИ	1 (1,3%)
Лихорадка неясной этиологии	1 (1,3%)
Итого	76 (100%)

*) Сохранена формулировка диагноза, зафиксированная в медицинской документации.

**) Диагноз врачей амбулаторного звена в медицинской документации не указан, но ботулизм сразу не распознан.

***) К пациентке трижды вызывалась СМП, диагнозы выяснить не удалось, но ботулизм не распознан.

Тщательный анализ клинических проявлений на высоте развития симптоматики не выявил у наших пациентов каких-либо существенных и значимых отклонений от «классической» картины, описанной в мировой литературе при ботулизме типа А ($p > 0,05$) (таблица 3).

Таблица 3 – Частота наблюдения основных клинических проявлений ботулизма при тяжелом течении процесса

Симптомы	Количество наблюдений	%
Дизартрия	81	100,0
Нарушение глотания твердой пищи	81	100,0
Запор	78	96,3
Обложенность языка и его сухость	76	93,8
Нарушение глотания жидкости (воды)	75	92,6
Резкое ограничение движений глазных яблок	75	92,6
Полный птоз	74	91,4
Резкое снижение реакции зрачков на свет	74	91,4
Снижение глоточного рефлекса	74	91,4
Выраженный мидриаз	73	90,1
Парез лицевой мускулатуры (амимия)	72	88,9
Снижение подвижности мягкого неба	71	87,7
Вздутие живота	43	53,1
Нистагм	32	39,5
Застой в желудке	29	35,8
Анизокория (умеренная)	10	12,4
Страбизм (умеренный):	8	9,9

Таким образом, следует признать, что если клиника ботулизма типа А на момент максимального разгара (госпитальный период) в целом соответствует описаниям её в «классической», в том числе и в учебной литературе, то ситуация с клинической диагностикой ботулизма остается неудовлетворительной и тенденции к улучшению в последнее время не имеет. Кратковременность пребывания пациентов на госпитальной койке не позволила даже ориентировочно оценить динамику обратного развития симптоматики и сроки полного выздоровления у наших пациентов. В этой связи было принято решение провести катamnестическое исследование выписанных 134 пациентов путем анкетирования через Интернет. В разосланную анкету были включены следующие вопросы: считаете ли Вы себя полностью выздоровевшими (Да, Нет); когда восстановилось глотание твердой пищи; когда восстановилось зрение (исчезли двоение и туман перед глазами); когда перестала беспокоить сухость во рту; когда исчезла общая слабость. Анкеты были разосланы 14 января 2025 года. Более или менее полные и адекватные ответы были получены от 97 пациентов, среди которых с исходно тяжелым течением ботулизма было 59 человек (60,8%), больных со среднетяжелым течением процесса – 38 (39,2%).

Спустя 7 месяцев от начала болезни 36 (37,1%) респондентов отмечали у себя те или иные остаточные явления заболевания. Так, остаточные явления (сохраняющаяся слабость, нарушение зрения вблизи и прочие жалобы, которые пациенты связывали с перенесенной госпитальной фазой ботулизма) имели место у 25 (42,4%) больных тяжелыми формами ботулизма и у 11 (28,9%) больных со среднетяжелым течением болезни. Анализ показывает, что более быстрое и полное выздоровление пациентов со средне-тяжелым течением ботулизма по сравнению с больными, у которых было зафиксировано тяжелое течение основного процесса, является кажущимся и при статистической обработке не подтверждается ($p > 0,05$, $\chi^2 = 1,79$) – в обеих когортах выздоровление пациентов идет крайне медленно. Так, считали себя полностью выздоровевшими спустя 7 месяцев от начала болезни лишь 61 (62,9%) из 97 ответивших на вопросы анкеты пациентов (34 из 59 больных тяжелыми формами ботулизма, т. е. 57,6%, и 27 из 38, или 71,1% пациентов со среднетяжелым течением болезни).

Наиболее информативным в плане изучения динамики обратного развития ботулизма представляется процесс восстановления зрения (чтение мелкого текста вблизи) у больных тяжелыми формами ботулизма (рисунок 2). Анализ ответов пациентов показывает, что аккомодация у них восстанавливалась медленно, но достаточно равномерно: к 6 месяцу катamnестического наблюдения нарушения зрения сохранялись у 30 из 59 больных (50,9%), а к 7 месяцу – у 22 (37,3%) больных из 59, причем 5 пациентов с исходно «хорошим зрением» (со слов больных) вынуждены были начать носить очки для чтения (+ D).

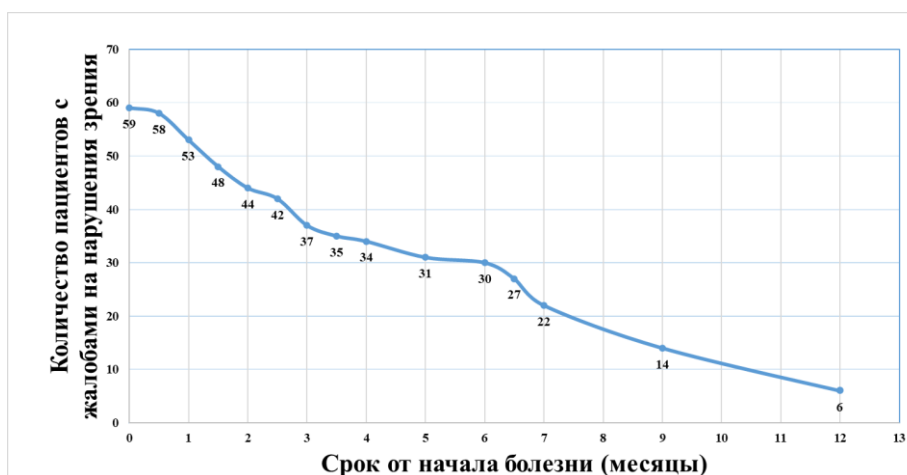


Рисунок 2 – Динамика обратного развития нарушений зрения (пареза аккомодации и конвергенции) у больных с тяжелым течением ботулизма

Динамика угасания такого симптомокомплекса, как мышечная слабость, представлена на рисунке 3. В целом имеет место некоторая схожесть анализируемого процесса с динамикой восстановления зрения, но с несколько более высокими темпами.

Динамика обратного развития симптоматики у больных со среднетяжелым течением ботулизма в целом повторяла таковую у пациентов с тяжелыми его формами, но в несколько более

сжатые сроки. Так, нарушение зрения беспокоило к 7 месяцу катамнестического наблюдения только 11 из 38 пациентов (28,9%) со средне-тяжелым течением ботулизма против 22 из 59 больных (37,3%) тяжелыми его формами, хотя эти различия статистически недостоверны ($p > 0,05$). Вероятнее всего, эти различия все-таки существуют, но для достоверности этого вывода необходим существенно больший массив наблюдений.

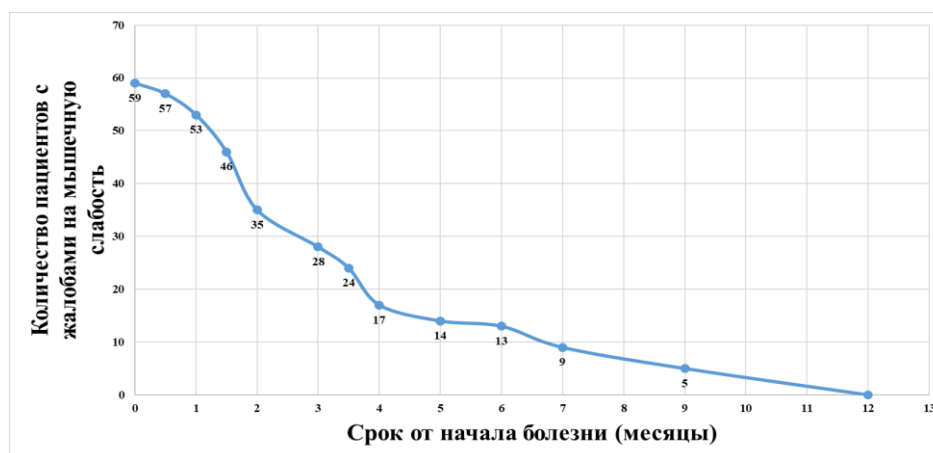


Рисунок 3 – Динамика обратного развития миастенического синдрома у больных с тяжелым течением ботулизма

С целью дальнейшего выяснения возможной длительности клинических проявлений ботулинической интоксикации 20 марта 2025 года, через 9 месяцев от начала заболевания, были повторно отправлены указанные выше анкеты тем 36 больным (25 пациентов с исходно тяжелой формой ботулизма, 11 со среднетяжелой) из 97, которые в январе месяце 2025 года, после 7 месяцев от начала «острой фазы» болезни, жаловались на те или иные остаточные явления ботулизма.

На второй запрос ответили 25 больных, среди которых 18 больных исходно тяжелыми формами ботулизма и 7 – среднетяжелыми. Всё еще предъявляли патогномичные для ботулизма жалобы 17 пациентов (то есть 17,5% от исходных 97 пациентов, участвовавших в первичном анкетировании), из которых исходно тяжелое течение основного процесса имело место быть у 14 больных, средне-тяжелое – у 3. Отсутствие ответа 11 пациентов на наш запрос мы с некоторой долей упрощения считали свидетельством их (пациентов) окончательного выздоровления.

Зрение не полностью восстановилось у 14 больных с исходно тяжелыми формами ботулизма, что составляет 23,8% от исходных 59 тяжелых больных, ответивших на первое анкетирование. Двое больных продолжали носить очки.

Из 7 больных исходно среднетяжелыми формами ботулизма, ответивших на вопросы второй анкеты, у 3 сохранялись жалобы на снижение зрения вблизи, одна пациентка отметила полное выздоровление.

Третий, заключительный этап катамнестического наблюдения был проведен 06 июня 2025 года (спустя год после возникновения анализируемого группового заболевания). Через мессенджер мы в третий раз обратились к тем 17 пациентам, которые при опросе от 20.03.2025 года ещё не считали себя полностью выздоровевшими. Все больные с исходно среднетяжелым течением ботулизма на вопрос о полном выздоровлении отметили утвердительно. Что касается 14 пациентов с тяжелым течением основного процесса, отмечавших к 9-му месяцу катамнестического наблюдения сохраняющиеся нарушения зрения, то к 12-му месяцу катамнеза у 4 больных ещё сохранялись затруднения при фокусировке взгляда мелкие предметы (шрифт) вблизи, не приносящие больным сильных неудобств, а еще двое пациентов еще вынуждены были носить очки с «+» линзами.

Таким образом, такие симптомы ботулизма (типа А), как нарушения зрения в виде «тумана» перед глазами и диплопии, являются наиболее длительно персистирующими (рефрактерными) и к 6-му месяцу катамнестического наблюдения сохраняются у 30 из 59 больных тяжелыми формами ботулизма (50,9%), к 7-му месяцу – у 22 из 59 больных (37,3%), к 9-му – у 14 из 59 больных (23,7%) и к 12-му – у 6 (10,2%) соответственно (рисунок 2).

В целях ускорения обратного развития паралитического синдрома (вероятнее всего, за счет стимуляции спрутинга, обеспечивающего «обход» вызванного БНТ блока нейромышечной передачи), в комплексную терапию больных ботулизмом нами был включен солевой энтеральный раствор (СЭР). Назначая его, мы исходили из предположения, что ускорению спрутинга будет способствовать снижение уровня неспецифической интоксикации, в том числе за счет полноценного самостоятельного опорожнения кишечника посредством стимуляции СЭР его (кишечника) пропульсивной способности.

Ранее СЭР при ботулизме не применялся. В этой связи, учитывая полученные положительные результаты использования СЭР при других патологических состояниях, сопровождающихся парезами кишечника, решено было априори применять СЭР в объеме 2.0 литров в сутки per os (при сохраненной способности к глотанию жидкости) или вводить через назогастральный зонд. Исходя из того же принципа, скорость введения СЭР была определена как 2.0 литра в течение 2–4-х часов.

Всего СЭР получали 71 пациент, среди которых мужчин – 35 (49,3%), женщин – 36 (50,7%). Средний возраст составил $31,7 \pm 6,3$ лет с колебаниями от 21 до 50 лет. В тяжелой форме заболевание протекало у 44 (62,0%) больных, в среднетяжелой форме – у 27 (38,0%) (таблица 4). Группу сравнения составили 63 пациента, которые получали только базисную терапию. Среди них мужчин – 24 (38,1%), женщин – 39 (61,9%). Средний возраст составил $30,8 \pm 8,1$ лет с колебаниями от 18 до 52 лет. В тяжелой форме заболевание протекало у 37 больных (58,7%), в среднетяжелой форме – у 26 (41,3%) (таблица 4).

Обе группы пациентов по всем анализируемым параметрам достоверно одинаковы – различия между ними отсутствуют ($p > 0,05$).

Объективными критериями эффективности применения СЭР считалось появление у пациентов самостоятельного стула, субъективными – улучшение общего самочувствия.

Большая часть больных тяжелыми формами ботулизма (39 больных из 44, или 88,6%) и практически все пациенты (25 из 27 больных, или 92,6%) со средне-тяжелым течением болезни на фоне применения СЭР отмечали более или менее выраженное улучшение общего самочувствия – улучшалось настроение, уменьшалась тревога, улучшались сон и аппетит.

Таблица 4 – Эффективность СЭР в комплексной терапии больных ботулизмом. Характеристика пациентов

Анализируемые параметры	Пациенты, получавшие СЭР	Группа сравнения	p
Всего пациентов (абс. и %)	71 (100,0%)	63 (100,0%)	$p > 0,05$
Мужчины	35 (49,3%)	24 (38,1%)	
Женщины	36 (50,7%)	39 (61,9%)	
Возраст (годы)	$31,7 \pm 6,3$	$30,8 \pm 8,1$	$p > 0,05$
Тяжесть течения (абс. и %)			$p > 0,05$
Тяжелое	44 (62,0%)	37 (58,7%)	
Среднетяжелое	27 (38,0%)	26 (41,3%)	
Длительность инкубационного периода (часы) при:			$p > 0,05$
Тяжелом течении	$24,2 \pm 12,3$	$24,0 \pm 15,6$	
Среднетяжелом течении	$28,3 \pm 18,0$	$35,9 \pm 26,4$	

Объективным критерием эффективности СЭР считалось появление самостоятельного стула. Как и следовало ожидать, сроки от момента окончания приема СЭР до самостоятельного очищения кишечника были весьма различны и во многом зависели от тяжести основного процесса. Так, при тяжелом течении ботулизма этот период составил $5,82 \pm 2,04$ часа с колебаниями от 1,5 до 15 часов, тогда как при среднетяжелом он укорачивался до $3,61 \pm 1,42$ часа с колебаниями от 1 до 9 часов. В то же время средние показатели не в полной мере отражают состояние вопроса. Так, наиболее часто и достоверно одинаково ($p > 0,05$) – практически в половине всех наблюдений как при тяжелом, так и при среднетяжелом течении основного процесса – самостоятельный стул фиксировался в период от 3 до 6 часов после окончания первого приема СЭР. Однако на этом сходство эффектов воздействия СЭР на динамику появления самостоятельного стула у больных разными по тяжести формами ботулизма заканчивается (рисунок 4, 5). Так, при средне-тяжелом течении болезни в трети случаев (у 9 из 27 пациентов) стул появлялся достоверно раньше ($p < 0,05$, $\chi^2 = 5,054$) указанного срока – в течение трех часов после приема препарата, тогда как при тяжелом течении основного процесса почти у всех больных (у 40 из 44 пациентов, или 90,9 %) очищение кишечника произошло в более поздний

период - спустя 3 часа и вплоть до 15 часов после окончания приема препарата ($p < 0,05$, $\chi^2 = 5,054$) (таблица 5).

Каких-либо негативных (нежелательных) явлений на фоне применения СЭР нами за весь период наблюдения не зафиксировано.

На госпитальном этапе оценить эффективность воздействия СЭР на динамику обратного развития специфической неврологической симптоматики ботулизма не представлялось возможным ввиду краткости пребывания пациентов в стационаре. При этом четким положительным результатом использования СЭР явилось восстановление самостоятельного стула, что позволило полностью отказаться от ежедневных очистительных клизм, которые являются во многом афизиологичными, вызывают отрицательные эмоции у пациентов и добавляют нагрузку среднему медицинскому персоналу.

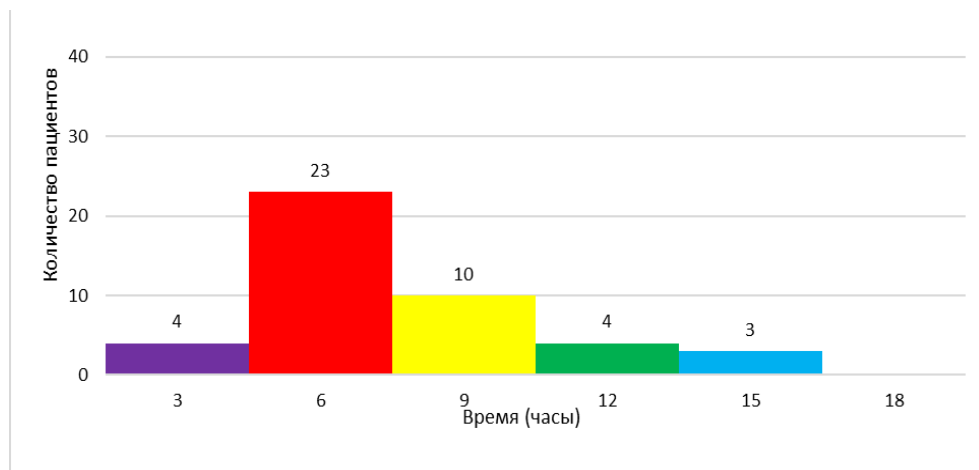


Рисунок 4 – Сроки появления самостоятельного стула у больных тяжелыми формами ботулизма, получавших СЭР

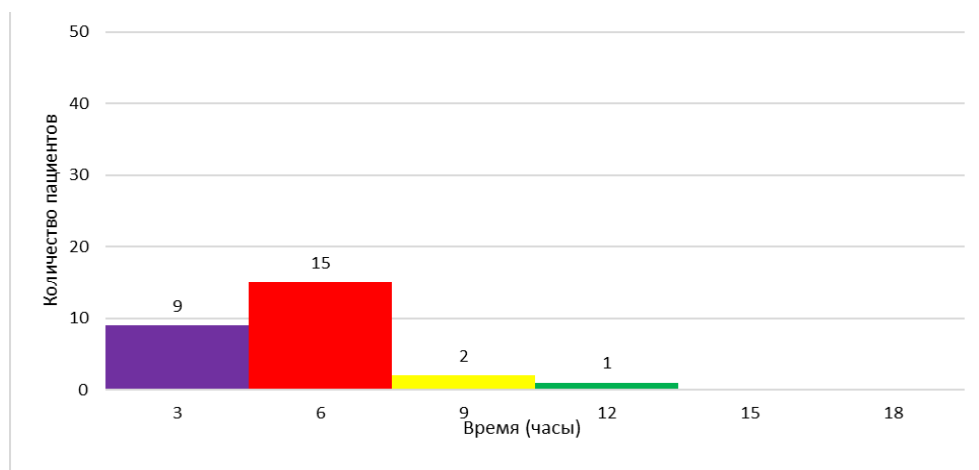


Рисунок 5 – Сроки появления самостоятельного стула у больных средне-тяжелыми формами ботулизма, получавших СЭР

Таблица 5 – Время появления (t) самостоятельного стула у больных ботулизмом при приеме СЭР

Тяжесть течения (количество наблюдений, абс. и %)	Время (t) появления самостоятельного стула от окончания первого приема СЭР, часы		Всего
	t < 3 часов	3 ≤ t < 15 часов	
Тяжелое течение	4 (9,1%)	40 (90,9 %)	44 (100%)
Среднетяжелое течение	9 (33,3%)	18 (66,7%)	27 (100%)
Р	p < 0,05 (χ ² = 5,054)		

Основным способом оценки эффективности СЭР в комплексной терапии больных ботулизмом в плане воздействия на динамику обратного развития неврологической симптоматики стали катамнестические наблюдения.

Так, среди 97 больных, ответивших на вопросы разосланных анкет в ходе катамнестического исследования, пациентов, получавших СЭР, оказалось 56. Из них больных тяжелыми формами ботулизма – 37, среднетяжелыми – 19. Не получали СЭР 41 больной, участвовавший в катамнестическом наблюдении, среди которых пациентов с исходно тяжелым течением основного процесса было 22, среднетяжелым – 19.

При этом к 7-му месяцу катамнестического наблюдения полностью выздоровевшими считали себя 25 из 37 пациентов с тяжелым течением ботулизма, получавших СЭР (67,6%), против 9 из 22 больных, его (СЭР) не получавших (40,9%) (χ² = 4,015, p < 0,05) (таблица 6). Для пациентов со средне-тяжелым течением процесса эти показатели составили 13 из 19 (68,4%) и 14 из 19 (73,7%) пациентов соответственно (p > 0,05) (таблица 6).

Таблица 6 – Влияние использования СЭР в комплексной терапии больных ботулизмом на госпитальном этапе на динамику обратного развития основного процесса (после 7 месяцев наблюдения)

Тяжесть течения	Получали СЭР (кол-во пациентов и %)	Не получали СЭР (кол-во пациентов и %)	Р
Тяжелое течение	37 (100,0%)	22 (100,0%)	p < 0,05 (χ ² = 4,015)
Из них: полностью выздоровели	25 (67,6%)	9 (40,9%)	
Имеются остаточные явления	12 (32,4%)	13 (59,1%)	
Среднетяжелое течение	19 (100,0%)	19 (100,0%)	p > 0,05 (χ ² = 0,091)
Из них: полностью выздоровели	13 (68,4%)	14 (73,6%)	
Имеются остаточные явления	6 (31,6%)	5 (26,4%)	

Таким образом, можно констатировать, что к 6–7-му месяцам от момента начала заболевания у существенной части от всего пула (97 человек) катамнестически обследованных нами пациентов, а именно у 42,4% больных с исходно тяжелыми формами ботулизма (и у 30,0% — со средне-тяжелыми формами соответственно), еще в полной мере сохраняются некоторые основные симптомы ботулизма. При этом использование СЭР в комплексной терапии больных ботулизмом позволяет существенно ускорить процесс выздоровления и достоверно (p < 0,05)

увеличить к этому периоду долю полностью поправившихся пациентов с исходно тяжелыми формами ботулизма типа А.

Есть основания полагать, что сохраняющиеся остаточные явления в виде нарушения зрения (пареза аккомодации и диплопии), как, впрочем, и миастенического синдрома, после 6–7-го месяца наблюдения и далее могут обуславливаться уже не только и не столько действием БнТ, сколько дегенеративными изменениями в иннервируемых пораженными нервами мышцах (в том числе и цилиарной), на что указывали отечественные авторы еще в конце 20-го века. На сегодняшний день терапевтические средства и методы лечения, направленные на купирование этих изменений, в доступной нам литературе не описаны.

Выводы

1. Клиническая картина пищевого ботулизма типа А (по материалам вспышки 2024 года) на высоте развития симптоматики полностью соответствует таковой, описанной в мировой и отечественной литературе.
2. Длительность инкубационного периода ботулизма закономерно укорачивается по мере нарастания тяжести заболевания, однако этот показатель, взятый изолированно, не может служить надежным критерием прогнозирования ($p > 0,05$) степени тяжести последующего течения ботулизма типа А. Ботулизм типа А может манифестировать непосредственно неврологическими проявлениями, явлениями гастроэнтерита (рвота, жидкий стул, схваткообразные умеренные боли в животе) или сочетанием указанных симптомов. При этом короткий (до суток) инкубационный период и отсутствие на начальных этапах развития заболевания рвоты и жидкого стула являются в совокупности предикторами тяжелого ботулизма в последующем.
3. При первичном обращении пациентов за медицинской помощью ботулизм диагностируется лишь в 43,3% случаев. У остальных 56,7% больных имеют место быть диагностические ошибки, что влечет за собой отсрочку начала адекватной терапии и, как следствие, нарастание тяжести основного процесса.
4. Использование СЭР в комплексной терапии больных ботулизмом позволяет на госпитальном этапе восстановить самостоятельное регулярное очищение кишечника уже в течение первых суток от момента введения препарата, что в последующем положительно сказывается на динамике обратного развития клинических проявлений болезни. Так, к 7-му месяцу кагамнестического наблюдения доля пациентов с исходно тяжелым течением основного процесса, получавших СЭР в период нахождения в стационаре и считающих себя полностью выздоровевшими (25 из 37 больных, 67,6%), достоверно ($p < 0,05$) превышала таковую в аналогичной группе пациентов, получавших только базисную терапию (9 из 22 больных, 40,9 %).

5. Ботулизм типа А характеризуется длительным периодом обратного развития симптоматики. Жалобы на нарушения зрения (диплопия, затруднения при чтении мелкого шрифта) при этом сохраняются к 6-ому месяцу катамнестического наблюдения у 30 из 59 (50,9%) больных с исходно тяжелым течением основного процесса, к 7-му месяцу – у 22 из 59 из 59 больных (37,3%), к 9-му – у 14 из 59 больных (23,7%) и к 12-му – у 6-и (10,2%) из 59 больных соответственно, что настоятельно требует проведения диспансерного наблюдения подобного рода больных как минимум в течение 6 месяцев от момента выписки из стационара.

Практические рекомендации

1. Высокий процент диагностических ошибок на догоспитальном этапе (56,7%) настоятельно требует обязательного включения вопросов клиники, клинической диагностики и дифференциальной диагностики ботулизма в программы непрерывного медицинского образования (НМО) врачей-терапевтов, неврологов, окулистов и персонала бригад скорой медицинской помощи.

2. Обращение за медицинской помощью пациента с наличием внезапно появившейся тетрады жалоб на а) общую мышечную слабость, б) нарушение зрения («туман» в глазах, диплопия), в) сухость во рту, г) затруднения при глотании различной степени выраженности (от ощущения «комка за грудиной» до невозможности сделать глоток воды без поперхивания) при отсутствии лихорадки и каких-либо нарушений чувствительности должно заставить врача-специалиста в первую очередь заподозрить у больного ботулизм.

3. Манифестация ботулизма непосредственно с неврологической симптоматики (мышечная слабость, нарушения зрения и глотания) без диарейного синдрома и рвоты после короткого (до суток) инкубационного периода является плохим прогностическим признаком и заставляет ожидать в последующем тяжелого течения болезни, что требует пристального наблюдения за состоянием пациента в первые двое суток от момента госпитализации.

4. При отсутствии осложнений (в первую очередь пневмонии) ранняя выписка пациентов из стационара с сохраняющейся основной симптоматикой ботулизма (но без затруднений при глотании воды) на амбулаторное лечение возможна. Она не способствует и не приводит к развитию каких-либо нежелательных эффектов, обострений или рецидивов.

5. Всем больным ботулизмом в целях неспецифической детоксикации и восстановления пропульсивной функции кишечника показано назначение СЭР. Препарат вводится per os или, при нарушении глотания жидкости, через назогастральный зонд (при условии отсутствия застоя в желудке). СЭР назначается с первого дня пребывания в стационаре в объеме 2,0 литра в сутки ежедневно, вплоть до выписки (в течение 4–6 дней).

б. После выписки из стационара пациенты подлежат диспансерному наблюдению как минимум в течение 6 месяцев врачом-инфекционистом, врачом-неврологом, врачом-окулистом и участковым терапевтом (врачом общей практики).

Перспективы дальнейшего исследования

Проведенные исследования и анализ особенностей клинических проявлений ботулизма типа А в динамике заболевания позволят активно применить эти данные на практике. Включения в программы непрерывного медицинского образования (НМО) для врачей-терапевтов, неврологов, окулистов и персонала бригад скорой медицинской помощи вопросов изучения клиники, клинической диагностики и дифференциальной диагностики ботулизма с учетом выявленных его современных особенностей позволит снизить уровень диагностических ошибок на всех уровнях оказания медицинской помощи больным ботулизмом. Внедрение предложенной методики использования СЭР в комплексной терапии больных ботулизмом позволит существенно сократить сроки временной нетрудоспособности больных ботулизмом, тогда как полученная доказательная база данных, свидетельствующая о длительности персистирования основной неврологической симптоматики ботулизма, ляжет в основу создания плана лечебно-восстановительных мероприятий для пациентов, перенесших тяжелые и среднетяжелые формы ботулизма типа А.

Дальнейшие разработки в направлении изучения клиники и лечения ботулизма будут направлены на совершенствование специфической терапии ботулизма: на снижение объема вводимой ПБС, замену ее иммуноглобулинами и препаратами на основе моноклональных антител.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Никифоров В. В. Гиподиагностика ботулизма как причина трагедии: случай из практики / В. В. Никифоров, **А. В. Кожевникова**, И. Н. Тюрин, Т. Я. Чернобровкина, О. А. Зыкова, Н. А. Антипят, Е. А. Ляпейкова // Эпидемиологии и инфекционные болезни. – 2024. – Т. 29, № 3. – С. 204–214
2. Никифоров В. В. Современные возможности медикаментозной терапии больных ботулизмом / В. В. Никифоров, **А. В. Кожевникова**, О. А. Бургасова, Н. А. Антипят // Эпидемиологии и инфекционные болезни. – 2024. – Т. 29, № 5. – С. 375–392
3. Кожевникова А. В. Медикаментозная терапия пациентов с ботулизмом: проблемы и решения / **А. В. Кожевникова**, В. В. Никифоров // Клиническая инфектология и паразитология. – 2025. – Т. 14, № 1. – С. 45–65
4. Никифоров В. В. Ошибки клинической диагностики ботулизма и их последствия / В. В. Никифоров, **А. В. Кожевникова** // Клиническая инфектология и паразитология. – 2025. – Т. 14, № 2. – С. 140–151

5. Никифоров В. В. Ботулизм: новые данные о патогенезе, ближайших исходах и отдаленных последствиях болезни / В. В. Никифоров, А. В. Кожевникова // Журнал инфектологии – 2025. – Т. 17, № 2. – С. 5–20

Аннотация

В ходе исследования детально проанализировано течение и исходы пищевого ботулизма типа А у 134 пациентов.

Установлено, что при первичном обращении пациентов за медицинской помощью ботулизм диагностируется лишь в 43,3% случаев. У остальных больных имеют место быть диагностические ошибки, что влечет за собой отсрочку начала адекватной терапии и, как следствие, нарастание тяжести основного процесса.

Было показано, что длительность инкубационного периода закономерно укорачивается по мере нарастания тяжести заболевания, однако этот показатель, взятый изолированно, не может служить надежным критерием прогнозирования степени тяжести последующего течения ботулизма типа А. Ботулизм типа А может манифестировать непосредственно неврологическими проявлениями, явлениями гастроэнтерита (рвота, жидкий стул, схваткообразные умеренные боли в животе) или сочетанием указанных симптомов. При этом короткий (до суток) инкубационный период и отсутствие на начальных этапах развития заболевания рвоты и жидкого стула являются в совокупности предикторами тяжелого ботулизма в последующем ($p < 0,05$).

В результате проведенного катамнестического исследования установлено, что ботулизм типа А характеризуется длительным периодом обратного развития симптоматики. Жалобы на нарушения зрения (диплопия, затруднения при чтении мелкого шрифта) при этом наиболее рефрактерны и сохраняются к 6-му месяцу катамнестического наблюдения у 30 из 59 (50,9%) больных с исходно тяжелым течением основного процесса, к 7-му месяцу – у 22 из 59 больных (37,3%), к 9-му – у 14 из 59 больных (23,7%) и к 12-му – у 6 (10,2%) из 59 больных соответственно. В ходе выполнения работы доказано, что использование солевого энтерального раствора (СЭР) в комплексной терапии больных ботулизмом позволяет на госпитальном этапе восстановить самостоятельное регулярное очищение кишечника уже в течение первых суток от момента введения препарата, что в последующем благоприятно сказывается на динамике обратного развития клинических проявлений болезни. Так, к 7-му месяцу катамнестического наблюдения доля пациентов с исходно тяжелым течением основного процесса, получавших СЭР в период нахождения в стационаре и считающих себя полностью выздоровевшими (25 из 37 больных, 67,6%), достоверно ($p < 0,05$) превышала таковую в аналогичной группе пациентов, получавших только базисную терапию (9 из 22 больных, 40,9%).

Summary

The study analyzed in detail the course and outcomes of type A nutritional botulism in 134 patients. It was found that botulism is diagnosed only in 43.3% of cases when patients first seek medical help. The remaining patients have diagnostic errors, which leads to a delay in the start of adequate therapy and, as a result, an increase in the severity of the underlying process.

It has been shown that the duration of the incubation period naturally shortens as the severity of the disease increases, but this indicator, taken in isolation, cannot serve as a reliable criterion for predicting the severity of the subsequent course of botulism type A. Botulism type A can manifest itself directly by neurological manifestations, gastroenteritis (vomiting, loose stools, cramping moderate abdominal pain) or a combination of the indicated symptoms. At the same time, a short (up to a day) incubation period and the absence of vomiting and loose stools at the initial stages of the disease are combined predictors of severe botulism in the future ($p < 0.05$).

As a result of the catamnestic study, it was found that type A botulism is characterized by a long period of reverse development of symptoms. Complaints of visual disturbances (diplopia, difficulty reading small print) are the most refractory and persist by the 6th month of follow-up in 30 out of 59 (50.9%) patients with an initially severe course of the underlying process, by the 7th month - in 22 out of 59 patients (37.3%), by 9-month - in 14 of 59 patients (23.7%) and by the 12th - in 6 (10.2%) of 59 patients, respectively.

In the course of the work, it was proved that the use of saline enteric solution (SIR) in the complex therapy of patients with botulism allows at the hospital stage to restore independent regular intestinal cleansing during the first day after the drug administration, which subsequently has a beneficial effect on the dynamics of the reverse development of clinical manifestations of the disease. Thus, by the 7th month of follow-up, the proportion of patients with an initially severe course of the main process who received SIR during their stay in the hospital and considered themselves fully recovered (25 out of 37 patients, 67.6%) significantly ($p < 0.05$) exceeded that in the same group of patients receiving only basic therapy (9 out of 22 patients, 40.9%).

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БнТ – ботулинический нейротоксин

SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-Sensitive Factor Attachment Proteins) – комплекс белков, ответственных за слияние мембраны ацетилхолин-содержащих пузырьков и пресинаптической мембраны

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЭК – энтеральная коррекция

СЭР – солевой энтеральный раствор

СМП – скорая медицинская помощь

ПБС – противоботулиническая сыворотка

АД – артериальное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧДД – частота дыхательных движений

SpO₂ – степени насыщения гемоглобина кислородом

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

КИНЭ – кишечная инфекция неясной этиологии

ЦНС – центральная нервная система

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких